

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Radiología y Medicina Física



TESIS DOCTORAL

**Radioterapia intraoperatoria y cirugía laparoscópica versus cirugía
abierta en cáncer de recto localmente avanzado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Francisco Marcos Jiménez

Directores

**Felipe Ángel Calvo Manuel
Francisco Javier Serrano Andreu
Pilar García Alfonso**

Madrid, 2017



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

PROGRAMA DE CIENCIAS RADIOLÓGICAS

TESIS DOCTORAL

**RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA Y CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA VERSUS CIRUGÍA
ABIERTA EN CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR:

FRANCISCO JOSÉ MARCOS JIMÉNEZ

DIRECTORES:

FELIPE ÁNGEL CALVO MANUEL

FRANCISCO JAVIER SERRANO ANDREU

PILAR GARCÍA ALFONSO

Madrid, 2015

A Paloma, mi mujer, y a Manuel, nuestro hijo

AGRADECIMIENTOS

Ha sido muy largo el camino a recorrer hasta llegar a este punto y no quisiera olvidar a todos aquellos que nos han acompañado en esta travesía.

Primeramente recordaré a mis Directores de Tesis.

Agradecer especialmente al Profesor Calvo la confianza depositada en mí y así como la paciencia y la fe en sacar este proyecto adelante. Agradecerle que nos haya contagiado desde el inicio de ese espíritu investigador y crítico, y que haya compartido con nosotros una pequeña parte de todo lo que él sabe.

Al Doctor Serrano Andreu, gran impulsor y alma de esta Tesis que nos ha acompañado en todos los procesos, desde la recogida de datos hasta la encuadernación. Le estaré eternamente agradecido por sacar horas de donde no existen y dedicármelas únicamente movido por la amistad y una pasión incondicional por la metodología y el trabajo bien hecho.

Igualmente agradecer a la Doctora García Alfonso su predisposición y apoyo en este proyecto.

A mi familia, mis padres, mis hermanos, y a mis abuelos que me han dado todo y que han sido desde el principio el verdadero motor de esta Tesis.

A mi familia, Paloma y Manuel, a los que tanto tiempo he robado por perseguir este sueño que ahora ya se toca con la yema de los dedos. Gracias por la comprensión y el ánimo que me regaláis a diario, sin los cuales nunca habríamos llegado hasta aquí.

A mis compañeros del Hospital Universitario Quirón Madrid, por brindarme todo su apoyo y facilidades para continuar trabajando en esta Tesis. Por ser una segunda familia con la que compartir alegrías y penas, muy especialmente a la Dra. Elia Del Cerro, responsable de un Servicio de Oncología Radioterápica en el que es un orgullo trabajar.

A mis compañeros del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con quienes inicié esta aventura durante mi periodo de formación. Muy especialmente a Mercedes mi residente menor en años, pero con un corazón infinitamente más grande, con la que hemos trabajado codo con codo, y que ha mostrado siempre su apoyo para sacar adelante este trabajo. Quiero recordar también a médicos adjuntos que allí me marcaron para siempre, amigos como Carmen o Javier, a los que estoy muy agradecido. Y también unas palabras para las Dras. Díez Romero de Medicina Interna por sus consejos metodológicos y por avisarnos siempre con los plazos.

Quisiera dedicar todo este esfuerzo a la memoria de mi hermano J.M.M.J. seguramente la persona más influyente en mi desarrollo. Siempre presente en nuestro pensamiento, agradecerle el espíritu de lucha y trabajo que me inculcó, así como el transmitirnos esa virtud de levantarse después de cualquier caída.

También recordar al Doctor Santos Miranda, que está sin duda detrás del trabajo y la investigación sobre la que se sustenta esta Tesis.

PRÓLOGO

“La ciencia es un magnifico mobiliario para el piso superior de un hombre, siempre y cuando su sentido común esté en la planta baja”.

Oliver Wendell Holmes

Es para mí un motivo de profunda satisfacción prologar este libro fruto de la investigación realizada por el Dr. Francisco Marcos.

La elaboración de la tesis doctoral es un proceso que requiere inquietud, disciplina, rigor científico, planificación, conocimiento profundo del tema que se trata y sobre todo mucho trabajo. Su duración puede ser variable en el tiempo, pero siempre nos cambia, de una u otra manera, enriqueciéndonos.

Nuestra especialidad tiene como característica el precisar de una infraestructura tecnológica muy importante, pero es algo más. Mucho más. Somos médicos y como tales tenemos que tratar con seres humanos que acuden a nosotros con un problema grave que les condiciona de forma muy importante personal, familiar y laboralmente.

Por ello nuestro componente humanístico es fundamental y, sin dejar de lado su sólida formación, en este contexto la calidad humana del Dr. Francisco Marcos destaca. Siempre cordial, flexible, entregado, y con la capacidad de agradar y ponerse en lugar del otro, ya sea un paciente, compañero u otro ser humano cualquiera que sea su condición, tan solo por el hecho de que se mueva en su entorno.

Es un honor y un privilegio tenerlo a mi lado como colega y amigo y quiero felicitarle por la elevada calidad científica de esta tesis doctoral, fruto de su dedicación, esfuerzo, compromiso y responsabilidad, contando siempre con la compañía y el apoyo de Paloma y Manuel que le dan en parte esa energía que siempre tiene presente.

Gracias, muchas gracias, y enhorabuena Francisco.

Dra. Elia del Cerro Peñalver

Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Quirón. Madrid

ÍNDICE

1. RESUMEN/SUMMARY 13

2. INTRODUCCIÓN 23

2.1 EPIDEMIOLOGÍA 25

2.2 ANATOMÍA 26

2.2.1 EL ÁREA PRESACRA 29

2.3 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN 32

2.4 TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR 39

2.4.1 CIRUGÍA 39

2.4.2 CIRUGÍA PÉLVICA: CIRUGÍA ESTÁNDAR 44

2.4.2.1 Resección Anterior

2.4.2.2 Resección Anterior Baja/Ultrabaja

2.4.2.3 Resección Anterior Baja con Excisión Total del Mesorrecto

2.4.2.4 Amputación Abdominoperineal

2.4.3 CIRUGÍA PÉLVICA: CIRUGÍA EXTENDIDA 46

2.4.3.1 Exenteración Pélvica

2.4.4 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA 47

2.4.4.1 Introducción

2.4.4.2 Material

2.4.4.3 Posicionamiento y Técnica

2.4.5 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (R.I.O.) 50

3. MATERIAL Y MÉTODOS 53

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO 55

3.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO 58

3.3 DISEÑO DEL ESTUDIO 59

3.4	ÁMBITO	60
3.5	POBLACIÓN	60
3.6	MUESTRA	58
3.7	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	61
3.8	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	62
3.9	PERIODO DEL ESTUDIO	63
3.10	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	64
3.11	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
3.12	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	65
3.13	ASPECTOS ÉTICOS	66
3.14	ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA	68
3.15	TRATAMIENTO. PROTOCOLO	69
3.15.1	Tratamiento neoadyuvante: Quimioterapia	
3.15.2	Tratamiento neoadyuvante: Radioterapia Externa	
3.15.3	Tratamiento neoadyuvante: Quimioterapia Oral Concomitante	
3.15.4	Cirugía	
3.15.5	Radioterapia Intraoperatoria	
3.15.6	Tratamiento adyuvante: Quimioterapia	
3.16	TOXICIDAD. CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO	78
3.16.1	TOXICIDAD EN TRATAMIENTO CITOSTÁTICO	79
3.16.1.1	Esquema FOLFOX-4	
3.16.1.2	Terapia Oral con Tegafur	
3.16.2	TOXICIDAD EN TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EXTERNA	81
3.16.3	MEDIDAS DE SOPORTE	81
3.17	ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA	83

4. RESULTADOS 85

4.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	87
4.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN	88
4.3	QUIMIO-RADIACIÓN PREOPERATORIA	93
4.4	CIRUGÍA, RADICALIDAD Y MORBILIDAD	98
4.5	RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	113

4.6	<i>QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE</i>	116
4.7	<i>ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA</i>	118
4.8	<i>CUANTIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA RESPUESTA</i>	120
4.9	<i>PATRONES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA</i>	123
4.9.1	<i>RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE</i>	123
4.9.2	<i>PATRÓN DE PROGRESIÓN</i>	124
4.9.3	<i>TIEMPO A LA PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA</i>	133

5. DISCUSIÓN 141

5.1	<i>CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA</i>	143
5.2	<i>RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA</i>	146
5.3	<i>CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA Y RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA</i>	152
5.4	<i>FUTURO</i>	154

6. CONCLUSIONES 159

7. BIBLIOGRAFÍA 163

8. ANEXOS 173

8.1	<i>TABLAS Y FIGURAS</i>	175
8.2	<i>PUBLICACIONES RELACIONADAS</i>	183

1. RESUMEN / SUMMARY

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

En pacientes seleccionados de cáncer de recto, la cirugía laparoscópica es tan segura como la cirugía abierta, ofreciendo similares márgenes y calidad de resección. Hay que añadir que la recuperación del paciente es más rápida tras laparoscopia.

Analizamos los resultados a largo plazo en el grupo de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con quimio-radioterapia neoadyuvante seguida de laparoscopia *versus* cirugía abierta y radioterapia intraoperatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde Enero de 2006 hasta Diciembre de 2011, 134 pacientes consecutivos con cáncer de recto localmente avanzado fueron tratados con dos ciclos de inducción con esquema

FOLFOX-4 (oxaliplatino 85 mg/m²/d1, leucovorin intravenoso a 200 mg/m²/d1-2, y un bolo intravenoso de 5-fluorouracilo 400 mg/m²/d1-2) y quimio-radioterapia preoperatoria (4500-5040 cGy), seguido de excisión mesorrectal total (laparoscópica 43%; laparotomía 57%) y *boost* en espacio presacro con radioterapia intraoperatoria usando electrones de alta energía.

Los objetivos del estudio son describir los aspectos técnicos de esta propuesta de tratamiento mínimamente invasiva, reportar los resultados de control local a largo plazo, y sobre todo, mostrar los beneficios de un menor estrés quirúrgico.

RESULTADOS

Los pacientes del grupo de cirugía laparoscopia requirieron menos transfusiones (mediana de 0.52 *versus* 1.05 mL, $p=0.01$) así como una estancia hospitalaria menor (mediana de 11 *versus* 18 días) que aquellos del grupo de cirugía abierta. ($p=0.007$).

Los procedimientos con laparoscopia resultaron menos prolongados que aquellos realizados por laparotomía (mediana de 290 *versus* 271 min).

Las diferencias observadas en morbilidad postoperatoria resultaron estadísticamente significativas (10.3% *versus* 22.4 %; $p=0.042$). La toxicidad aguda (RTOG) grado ≥ 3 fue similar entre ambos grupos.

La mediana de seguimiento para la cohorte global fue de 48 meses (43 para el grupo de laparoscópica *versus* 50 para el brazo de cirugía abierta). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (84.5%

versus 64.8%; $p=0.023$) y supervivencia global se refiere (91.4% *versus* 73.9%, $p=0.025$), no así en control local (94.8% *versus* 88.2%; $p = 0.188$).

DISCUSIÓN

La radioterapia intraoperatoria ha sido utilizada durante muchos años como una técnica especial suplementaria en el tratamiento de pacientes con cáncer con resultados prometedores. En cáncer de recto, forma una parte de un tratamiento integral multidisciplinar, dirigida a reducir la recurrencia local, pero actualmente no se usa de forma rutinaria. Combinada con radio-quimioterapia, preoperatoria preferentemente, y cirugía radical, es el estándar actual para el tratamiento local en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

La radioterapia intraoperatoria consiste en la administración de una sobreimpresión de radiación de alta calidad durante la cirugía, limitada a una zona anatómica considerada de alto riesgo. Las tasas de recurrencia dentro del campo irradiado se estiman en torno al 5% para la enfermedad primaria.

En grupos experimentados, la cirugía oncológica puede llevarse a cabo mediante laparoscopia. En pacientes con cáncer de recto, tras la realización de quimio-radioterapia preoperatoria, la cirugía laparoscópica es segura y la calidad de dicha resección es equivalente a aquella obtenida a través de cirugía abierta.

La positiva experiencia de la vía de acceso laparoscópica en los estadios iniciales de cáncer de recto, nos ha llevado a incorporarla en el manejo multidisciplinar para el

abordaje de la enfermedad localmente avanzada. Aunque la laparoscopia ha demostrado ventajas en términos de reducción de íleo y dolor postoperatorios, y condiciona una menor estancia hospitalaria comparada a la cirugía por laparotomía, la literatura reporta solamente unas pocas referencias del uso conjunto a radioterapia intraoperatoria para cáncer de recto.

Como parte del desarrollo e innovación de la radioterapia intraoperatoria, han sido implementadas varias herramientas tecnológicas tales como *RADIANCE*®, en la línea de la estandarización de esta modalidad en la práctica clínica.

CONCLUSIONES

La combinación de laparoscopia y radioterapia intraoperatoria se asoció a menos complicaciones, menor requerimiento de transfusión de hemoderivados así como a una estancia media hospitalaria más corta.

Los pacientes tratados con cirugía laparoscopia y radioterapia intraoperatoria muestran similares resultados en control local a largo plazo en comparación con aquellos tratados con cirugía abierta y radioterapia intraoperatoria. No se objetivaron diferencias en términos de resecabilidad entre ambos grupos. La mortalidad postoperatoria analizada a los 28 días fue similar entre ambos grupos de tratamiento.

Ni los parámetros dosimétricos ni la duración de la radioterapia intraoperatoria se vieron afectados por la vía de acceso laparoscópica a la cavidad peritoneal.

SUMMARY

INTRODUCTION

In selected patients with rectal cancer, laparoscopic surgery is as safe as open surgery, with similar resection margins and completeness of resection. In addition, recovery is faster after laparoscopic surgery.

We analyzed long-term outcomes in a group of patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative therapy followed by laparoscopic *versus* open surgery and intraoperative electron-beam radiotherapy.

METHODS AND MATERIALS

From January 2006 to December 2011, 134 consecutives locally advanced rectal cancer patients were treated with two induction courses of FOLFOX-4 (oxaliplatin 85

mg/m(2)/d1, intravenous leucovorin at 200 mg/m(2)/d1-2, and an intravenous bolus of 5-fluorouracil 400 mg/m(2)/d1-2) and preoperative chemoradiation (4500-5040 cGy) followed by total mesorectal excision (laparoscopic, 43 %; open surgery, 57 %) and a presacral *boost* with intraoperative electron-beam radiotherapy.

The purposes of this study were to describe the technical aspects of this innovative minimally invasive technique, report long-term local outcomes and finally show the benefits of lower surgical stress.

RESULTS

Patients in the laparoscopic surgery group lost less blood (median 0.52 *versus* 1.05 mL, $p=0.01$) and had a shorter hospital stay (median 11 *versus* 18 days) than those in the open surgery group ($p=0.007$).

Laparoscopic procedures were shorter than open surgery procedures (290 *versus* 271 min).

Significant differences were observed in postoperative morbidity (10.3% *versus* 22.4 %; $p=0.042$). *RTOG* grade ≥ 3 acute toxicity was similar in the laparoscopy and open surgery groups.

The median follow-up time for the entire cohort of patients was 48 months (43 *versus* 50). Significant differences were observed between the groups in disease-free survival

(84.5% *versus* 64.8%; $p=0.023$), and overall survival (91.4% *versus* 73.9%, $p = 0.025$), although not in local control (94.8% *versus* 88.2%; $p = 0.188$).

DISCUSSION

Intraoperative radiation therapy has been used for many years as a supplementary activity in the treatment of cancer patients with promising results. For rectal cancer it is an integral part of multimodal treatment, leading to reduced local recurrence, but it is not yet routinely used. Combined modality therapy, preferably preoperative chemoradiation and radical surgery, is the standard of care for local treatment in patients with locally advanced disease.

Intraoperative radiotherapy is a high quality radiation boosting technique for dose-escalation purposes in limited anatomic regions evaluated and considered at risk at the time of surgical resection. In-field intraoperative radiation therapy recurrence rates are around to 5% in primary disease.

In experienced groups, oncologic surgery can be performed using laparoscopy. In patients with rectal cancer, laparoscopy-assisted surgical resection is safe after preoperative chemoradiation and the quality of resection is equivalent to that obtained using an open procedure.

Positive experience with laparoscopic surgery to early stage rectal cancer, led us to incorporate this approach in the multimodal management of locally advanced disease. Although laparoscopic surgery has the advantages of reduced postoperative ileus and

pain, as well as a shorter length of stay than open surgery, the literature contains few reports of laparoscopic intraoperative electron-beam radiotherapy for rectal cancer.

As part of the development and innovation activity for intraoperative radiation, several technological tools were implemented like *RADIANCE*®, in line with the standardisation of this modality in clinical practice.

CONCLUSIONS

Laparoscopy combined with intraoperative electron-beam radiotherapy was associated with less morbidity, less blood loss and a shorter hospital stay than open surgery.

Patients treated with laparoscopy-assisted surgery plus intraoperative radiation therapy showed similar long-term outcomes in local recurrence in comparison to patients treated with open surgery plus intraoperative radiation therapy. Macroscopically, completeness of resection did not differ between the groups. Postoperative mortality within 28 days after surgery was similar.

The technical parameters and the times of intraoperative electron-beam radiotherapy were not modified by laparoscopy.

2. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal es la segunda neoplasia más frecuente en los países desarrollados. Su incidencia se estima 58 /100.000 habitantes al año, suponiendo así un 9% de todos los tumores diagnosticados. La mortalidad que actualmente sigue una curva descendente debido al diagnóstico precoz y tratamiento, se aproxima a los 30/100.000 habitantes por año (1,2).

En nuestro país se identifican 25.000 casos nuevos al año, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer, tras el cáncer de pulmón en varones y el de mama en mujeres (3).

En la zona rectal, considerando ésta desde el margen anal hasta 15-16 cm, es ligeramente más frecuente en varones que en mujeres, sucediendo paradójicamente lo contrario en los tumores localizados en el colon.

Histológicamente, la inmensa mayoría de los casos, proceden de un origen epitelial (adenocarcinoma) a menudo bien o moderadamente diferenciados, y de un modo más excepcional se diagnostican otras estirpes tipo linfoma, melanoma, sarcoma o carcinoide.

Se ha relacionado con diversas patologías intestinales previas, algunas de ellas hereditarias (poliposis adenomatosa, Síndrome de Lynch, enfermedad inflamatoria intestinal), así como con otros tipos de cáncer como el de mama u ovario.

Además, sin duda, un importante papel en el desarrollo de esta patología lo desempeñan la dieta (rica en grasas y pobre en vitaminas) y los hábitos tóxicos (tabaco y alcohol).

2.2 ANATOMÍA

Es precisamente la particularidad anatómica del recto lo que hace que los tumores que en él se asientan, se comporten de una forma diferente con respecto al resto de neoplasias digestivas.

Entre S2 y S3 el intestino pierde su recubrimiento peritoneal, y se forman pliegues que dividen la ampolla rectal en tres porciones, superior, media e inferior. La barrera que

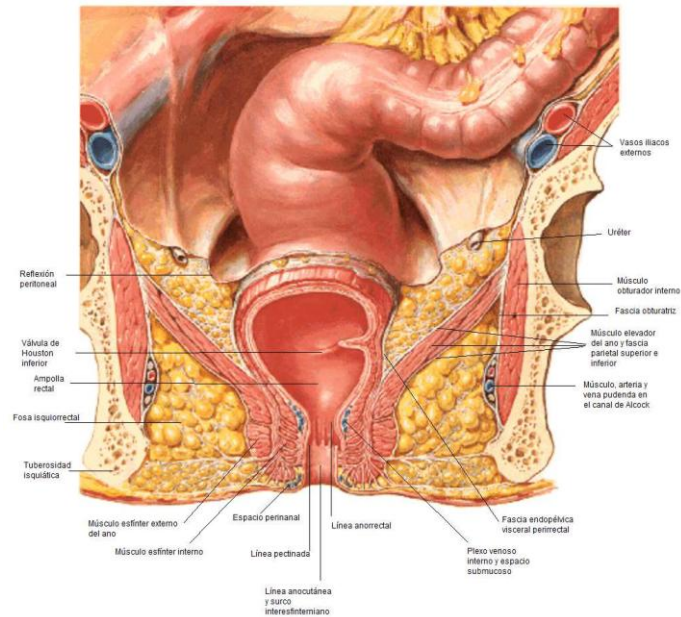
separa virtualmente el recto del canal anal, se denomina línea pectínea y se encuentra a una distancia aproximada de 2 cm del propio margen anal.

Como es lógico pensar, el tipo de técnica quirúrgica varía según el segmento en el que se encuentre el tumor, y determinará de inicio un planteamiento que permita o no, la reconstrucción del tránsito y funcionalidad esfinteriana.

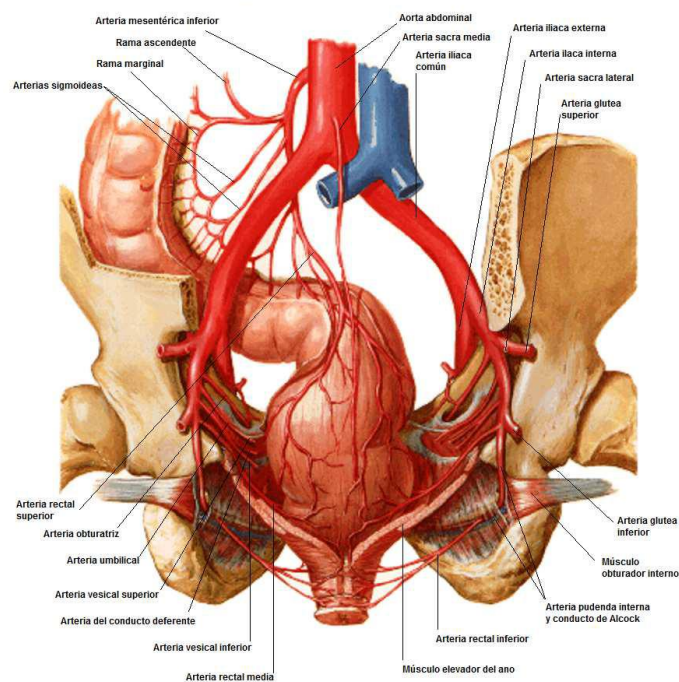
Además el drenaje linfático varía también según la localización, por lo que el diseño del tratamiento de radioterapia puede sufrir asimismo modificaciones. La mayor parte de dicha circulación transcurre a través de las venas hemorroidales superiores que sirven a la vena mesentérica inferior drenando ésta en la vena porta hacia el hígado. Sin embargo en tercio medio e inferior, a través vasos hemorroidales medios e inferiores (perirrectales) se prosigue a los ganglios obturadores, hipogástricos e iliacos comunes, que finalizarán tanto en la vena porta como en la vena cava inferior existiendo así un paso directo a pulmón. Los más distales además, drenan por medio de los plexos pudendos a iliacas internas y externas, dirigiéndose a través de los vasos inguinales de nuevo hacia la vena cava inferior.

Todos los tejidos extraperitoneales, y en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio, es por ello que tal y como veremos más adelante, la resección completa de éste se ha establecido en los últimos tiempos como un dato clínico-quirúrgico determinante en términos de control local.

A continuación se muestran figuras que ilustran esquemáticamente las características anatómicas del recto.



Pelvis menor, recto y músculo elevador del ano, visión coronal anterior. Tomado y modificado de Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. 2ª Ed. 1999. Novartis. ISBN 0-914198-86-X



Vascularización arterial del recto, visión posterior, sección sacroiliaca. Tomado y modificado de Netter FH. Atlas de Anatomía Humana. 2ª Ed. 1999. Novartis. ISBN 0-914198-86-X

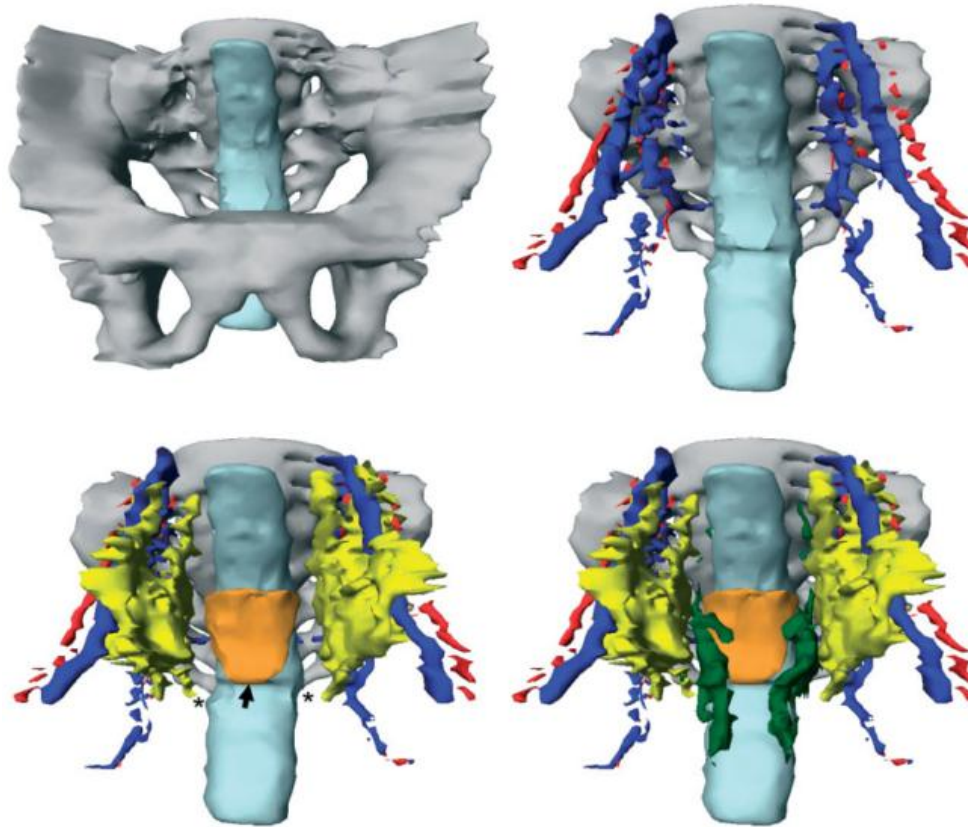
2.2.1 EL ÁREA PRESACRA

Los trabajos llevados a cabo por la Dra. Kuster, en los que diseccionan 10 fetos humanos, tratan de intentar llegar a la comprensión desde un punto de vista histológico y experimental, de los factores que pueden influir en el desarrollo de la recidiva local. Dicha publicación revela interesantes datos sobre la formación y desarrollo embriológico de la circulación arterial y venosa así como del sistema linfático de la pelvis (4).

El tejido linfático lateral es prominente y está localizado bilateralmente en el recto, rodeando las arterias ilíacas interna y externa. No parece haberse encontrado tejido linfático en el área presacra. Las fascias parietal y visceral conectan en los extremos anterior y posterior del recto. La arteria rectal media junto con la vena homónima, entra en el mesorrecto a nivel de la flexión rectosigmoidea, en la cara anterior, siendo entonces donde estos vasos van acompañados por linfáticos.

En la proximidad del mesorrecto, el sistema nervioso autonómico y los vasos linfáticos poseen una relación muy cercana. La parte medial del plexo hipogástrico inferior que inerva la pared rectal está rodeado de tejido linfático. No se han observado conexiones entre el sistema linfático mesorrectal y la región urotelial.

La hipótesis que se maneja, y que se expondrá de manera recurrente, versa sobre la posibilidad de que al movilizar el recto durante la excisión quirúrgica, el líquido linfático y las células tumorales fluyan dentro del sistema linfático lateral y éste se colecte en el espacio presacro en forma de seroma, pudiendo dar lugar a la recurrencia tumoral local.



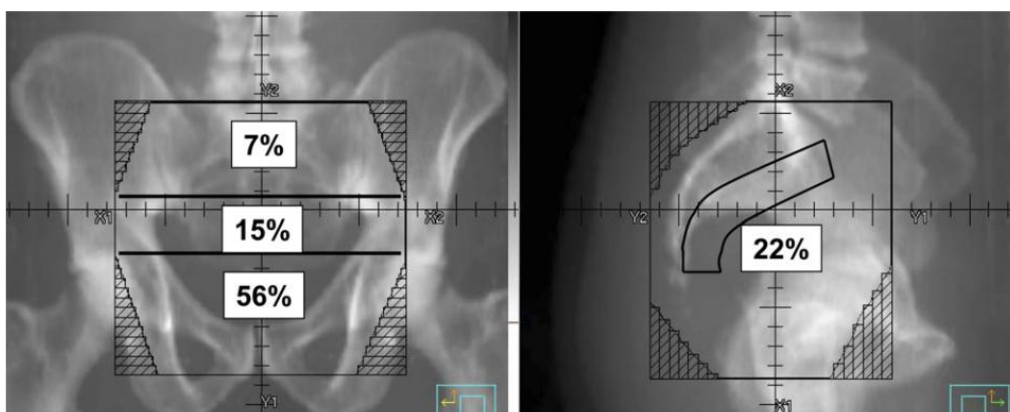
En rojo vemos las arterias, en azul las venas, en naranja el peritoneo, en celeste recto y mesorrecto, en verde el sistema nervioso autónomo y en amarillo el tejido linfático. Imágenes tomadas y modificadas de British Journal of Surgery 2010; 97:1582-1587

Otros trabajos de estos mismos autores, analizan los patrones de recurrencia en el cáncer de recto localmente avanzado señalando siempre, se aplique o no radioterapia, el área presacra como la zona de mayor riesgo de recidiva local. Incluso se ha llegado a proponer la reducción del límite craneal en el tratamiento de radioterapia para focalizarlo en la zona de máximo riesgo de recurrencia, a partir de S2-S3 (5).



Imágenes tomadas y modificadas de *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys* 2010

Diversos autores confirman estos hallazgos, como por ejemplo *Roeder* y colaboradores, quienes publican el patrón de recidiva tras tratamiento adicional con radioterapia intraoperatoria. Aunque se ha demostrado que la distancia anal margen anal puede ser un factor determinante, se constata que el área presacra albergará en torno al 30% de las recidivas loco-regionales (6).



Imágenes tomadas y modificadas de *Tse-Kuan Yu et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol 71; 4: 1175-1180,2008*

2.3 CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

► Manifestaciones Clínicas

El cáncer de recto suele presentarse con manifestaciones locales tales como rectorragia (hasta en un 50%), disminución calibre de las heces, cambios del ritmo intestinal, defecación imperiosa o tenesmo. Menos probable es que lo haga a nivel sistémico en forma de hepatomegalia dolorosa, fiebre, pérdida de peso o astenia, lo cual nos orientaría más hacia un estadio avanzado de la enfermedad.

Los síndromes paraneoplásicos más frecuentemente asociados son Miositis/Dermatomiositis, Acantosis Nigricans e Hipertrichosis Lanuginosa.

► Diagnóstico

El Tacto Rectal en el contexto de una anamnesis y exploración física adecuada es la primera prueba a realizar.

El diagnóstico de certeza se establece por toma de Biopsia en estudio endoscópico, por lo que es altamente recomendable visualizar también de forma completa el resto del colon.

La Ecoendoscopia Rectal, es la actual prueba de elección para evaluar la pared del recto. Señalar que es menos precisa en tumores pequeños T1 y T2, y también en los tumores más distales (7,8).

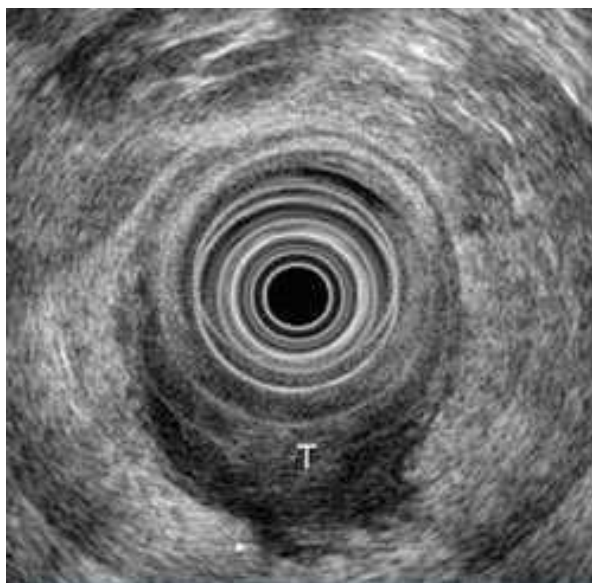
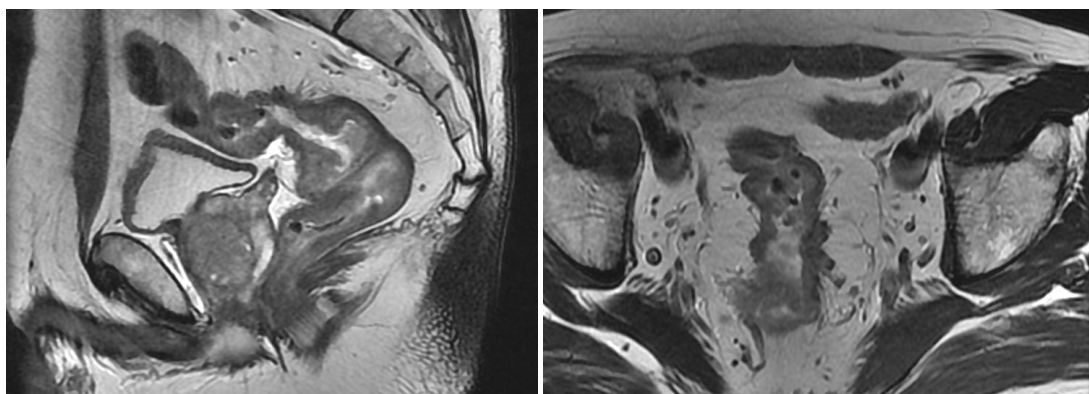
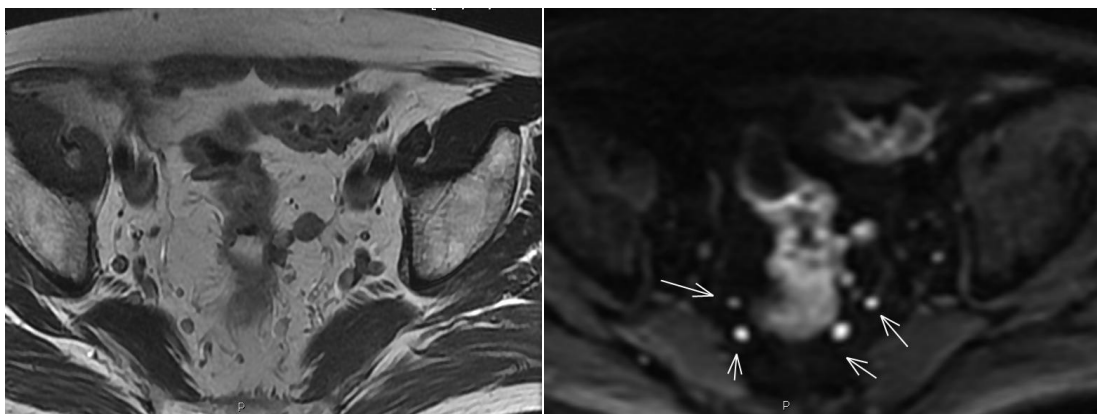


Imagen de ecografía endorrectal. T: tumor. Tomadas y modificadas de <http://www.rmgmed.com/es/cancers/gastrointestinal/rectal.htm>

La Resonancia Magnética Nuclear sin embargo, está considerada la prueba ideal para evaluar la presencia de adenopatías sospechosas en el mesorrecto. Asimismo, resulta una prueba óptima para la evaluación de la pared rectal (9, 10, 11).

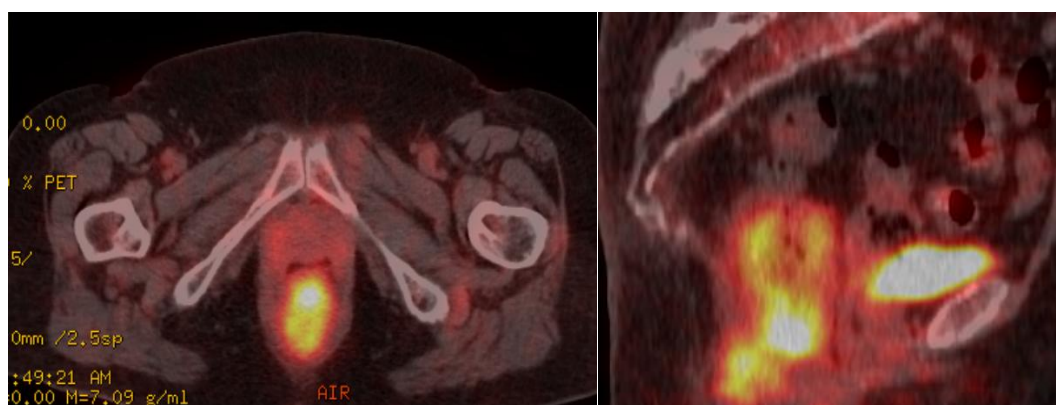
Es por tanto recomendable la realización ambas pruebas para complementar un diagnóstico lo más preciso posible, siendo habitual contar con el estadio más desfavorable de entre ambas.





Imágenes de RMN en cáncer de recto localmente avanzado

Sin duda una de las controversias, es el uso de PET-TC que, de forma cautelosa, se reserva de momento para casos seleccionados o para una posible re-estadificación. En la actualidad con una sensibilidad estimada del 80% y una especificidad del 75%, la mayor parte de los trabajos apuntan a convertirla en una prueba que pueda cuantificar de manera objetiva la respuesta al tratamiento, hecho añadido al de ser elevadamente sensible en la detección de enfermedad a distancia. Aún no se usa de manera protocolizada para el diagnóstico del cáncer de recto, y su disponibilidad, es todavía relativamente limitada dentro de nuestro sistema de salud (12, 13).



Imágenes de PET-TC en cáncer de recto localmente avanzado

Entre los marcadores tumorales, cabe destacar, el Antígeno Carcino-Embrionario humano (CEA). Está implicado en una serie de facetas biológicas que facilitan la expresividad tumoral. Aun siendo considerado muy inespecífico y estar aumentado en el contexto de otras patologías tipo EPOC o en fumadores, en el modelo actual tiene un gran valor orientativo sobre todo en el control y seguimiento (*follow up*) de la enfermedad. Debe ser así incluido en las extracciones analíticas rutinarias que constarán de hemograma y coagulación, y perfil bioquímico completo.

► Estadificación

La importancia de una correcta determinación clínica y estadificación será fundamental en el manejo terapéutico y consecuente pronóstico.

Es necesaria la creación de una comisión de tumores que incluya las especialidades clínicas así como la presencia de anatomo- patólogos, radiólogos y un equipo quirúrgico experimentado, así como profesionales de la oncología en sus diferentes vertientes.

Desde los años 30 se han establecido sucesivas clasificaciones que en base al tamaño y la infiltración del tumor, y a la presencia o ausencia de metástasis ganglionares o a distancia, determinan el plan terapéutico a seguir, siempre con la consigna de la individualización de cada caso.

Así, desde la primera clasificación *Dukes* en 1932 que clasifica estos tumores en 3 grupos, pasando por la descrita por *Astler* y *Coller* en la década de los cincuenta y modificada por *Gunderson* y *Sosis* en los sesenta, la tendencia es a que ésta sea cada vez más minuciosa y detallada.

Desde 1968, según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* los tumores se categorizan clínica y patológicamente de acuerdo a un consenso internacional.

La estadificación clínica (*cTNM*) determina el abordaje terapéutico inicial, que como hemos dicho previamente puede incluir un esquema multidisciplinar en lo que se refiere sobre todo a la neoadyuvancia de los tumores localmente avanzados. En los casos más precoces se opta siempre por un manejo quirúrgico exclusivo, mientras que en los casos diseminados al diagnóstico desarrolla un papel fundamental el empleo de tratamientos sistémicos.

Prefijos como *uTNM* u otros, hacen referencia a la técnica de imagen usada en la diagnosis, como en este caso la utilización de Ultrasonidos.

El estadio patológico definitivo o *pTNM* se determina tras el examen del espécimen quirúrgico. En dicho examen se describen entre otros como datos más relevantes la localización y aspecto macroscópico de la pieza quirúrgica y el tumor, histología y grado de diferenciación tumoral, la extensión e infiltración en la pared rectal, el número de ganglios linfáticos resecados y el tanto de ellos que resultan colonizados por el tumor, la presencia de metástasis extranodales en la grasa perirrectal, la resección completa o no del mesorrecto, la distancia de los márgenes quirúrgicos distal y circunferencial fundamentalmente, la presencia o ausencia de invasión perivascular o perineural, y el grado de regresión tumoral y respuesta al tratamiento previo si lo hubiese. En estos últimos casos, se recomienda añadir el prefijo “y” referente a *Yatrogenia* al estadio *pTNM* (*ypTNM*).

Clasificación TNM del Cáncer Colo-Rectal (AJCC 7ª edición, 2010) (14)

La estadificación del cáncer de recto sigue las reglas generales del sistema *TNM*, que para la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad se basa en la evaluación de tres componentes:

T – La extensión del tumor primario;

- ▶ TX = No se puede evaluar el tumor primario.
- ▶ T0 = No hay prueba de tumor primario.
- ▶ Tis = Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- ▶ T1 = El tumor invade la submucosa.
- ▶ T2 = El tumor invade la *muscularis propria*.
- ▶ T3 = El tumor invade los tejidos pericorrectales a través de la *muscularis propria*.
- ▶ T4a = El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.
- ▶ T4b = El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o se adhiere a éstos.

N – La ausencia o presencia y extensión de las metástasis regionales linfáticas

- ▶ NX = No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- ▶ N0 = No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- ▶ N1 = Metástasis en 1 a 3 ganglio(s) linfático(s) regional(es).
- ▶ N1a = Metástasis en un ganglio linfático regional.
- ▶ N1b = Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.

- ▶ N1c = Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.
- ▶ N2 = Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales.
- ▶ N2a = metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
- ▶ N2b = Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.

M – La presencia o ausencia de metástasis a distancia.

- ▶ M1a = Metástasis confinada en un órgano o localización (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
- ▶ M1b = Metástasis en más de un órgano o localización del peritoneo.

Clasificación según estadio.

- ▶ **Estadio 0** Tis, N0, M0
- ▶ **Estadio I** T1-T2, N0, M0
- ▶ **Estadio IIA** T3, N0, M0
- ▶ **Estadio IIB** T4a, N0, M0
- ▶ **Estadio IIC** T4b, N0, M0
- ▶ **Estadio IIIA** T1-T2, N1, M0; T1, N2a, M0:
- ▶ **Estadio IIIB** T3-T4a, N1, M0; T2-T3, N2a, M0; T1-T2, N2b, M0
- ▶ **Estadio IIIC** T4a, N2a, M0; T3-T4a, N2b, M0; T4b, N1-N2, M0
- ▶ **Estadio IVA** Cualquier T, Cualquier N, M1a
- ▶ **Estadio IVB** Cualquier T, Cualquier N, M1b

2.4 TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR

En este trabajo se trata de consensuar un nuevo paradigma en el manejo del tratamiento de cáncer de recto localmente avanzado, basado primeramente en la terapia neoadyuvante con quimioterapia e irradiación concomitante al uso de pirimidinas orales, introduciendo la vía de abordaje quirúrgica laparoscópica, para tratar de minimizar el estrés quirúrgico, pero aplicando en la zona de mayor riesgo de recidiva (área presacra) una sobreimpresión de radioterapia con electrones (15).

Aunar dos procedimientos innovadores como son la cirugía por vía laparoscópica y la radioterapia intraoperatoria, supone un paso adelante en el manejo de un colectivo de pacientes en el que se realiza una medicina de vanguardia y alta calidad, con plazos perfectamente determinados.

2.4.1 CIRUGÍA

La cirugía continúa siendo el pilar básico en el tratamiento de cáncer de recto. Una resección oncológica adecuada incrementa sustancialmente el pronóstico de la enfermedad, particularmente en los pacientes con estadios locamente avanzados.

Se ha de señalar primeramente que la tendencia actual es tratar de preservar la función esfinteriana del ano, por lo que a no ser que estemos ante un tumor muy distal, se intentará efectuar una resección anterior con anastomosis termino-terminal. Incluso en casos más desfavorables se probará si es factible a realizar una resección anterior baja o ultrabaja. En aquellos tumores poco avanzados (menores a 4 cm, que afecten menos del

40% de la circunferencia, adenocarcinomas bien diferenciados, sin factores desfavorables), bastaría con una resección endoanal con márgenes de seguridad óptimos (de al menos 1 cm extirpándose en una sólo pieza); mientras que en el otro extremo, para tumores que invaden órganos vecinos a veces la mejor opción a plantearse puede resultar la exenteración pélvica (16,17).

Desde la década de los ochenta, se empezó a inculcar la necesidad de obtener una resección mesorrectal total, al objetivar tasas de eventos en cuanto a recidiva significativamente mayores en los pacientes con afectación del margen radial. La TME, *Total Mesorectal Excision*, consiste en la disección y excisión en bloque del recto con el mesorrecto que lo recubre, incluyendo la fascia visceral pélvica con el área circunferencial perirrectal. Es considerada una práctica estándar en la cirugía del cáncer de recto del siglo XXI.

Con cirujanos expertos en la técnica se ha logrado disminuir la tasa de fallo local hasta obtener unas cifras no superiores al 8% según cada centro institucional, con porcentajes de supervivencia estimada a cinco años del 80-85% para el estadio II y 65-70% para el estadio III de la enfermedad (18, 19, 20). Los cirujanos con alto volumen de pacientes consiguen menores tasas de mortalidad perioperatorias en cirugía electiva y tienen mayor tasa de preservación esfinteriana (21, 22, 23).



Imagen de espécimen quirúrgico mesorrectal

La cirugía mediante laparoscopia es una técnica relativamente nueva en el cáncer de recto aunque con unos resultados maduros en cuanto a fiabilidad oncológica se refiere. La primera resección laparoscópica colorrectal fue efectuada en 1990. Desde inicio del presente siglo, se ha logrado llevar a cabo el desarrollo tecnológico para hacer de ella una técnica competente, siendo al final de la primera década cuando se han validado dichos resultados, y es en este principio de la segunda cuando está ocurriendo su expansión.

En la actualidad, mientras multitud de instituciones publican sus resultados de cirugía laparoscópica para cáncer de recto, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, esta práctica es ejercitada regularmente y cada vez con mayor frecuencia. Desde enero de 2006, su uso se vincula a la radioterapia aplicada intraoperatoriamente.

Más allá de propias experiencias institucionales, desde el punto de vista quirúrgico y oncológico, la cirugía laparoscópica en cáncer colorrectal, puede avalarse con estudios recientes de rigor, y máximo nivel científico.

El metanálisis de *Omer Aziz* de 2009 analizaba 2071 pacientes de los cuales un 44% fueron resecados mediante laparoscopia. En él se objetiva una tasa de recuperación postoperatoria en términos de estancia hospitalaria, preservación de estoma, o uso de analgesia significativamente menor que en el brazo de cirugía realizada por la técnica convencional (laparotomía).

Las complicaciones operatorias halladas fueron similares exceptuando la tasa de infección en periné, significativamente menor también en el brazo de laparoscopia (24).

Otro meta-análisis publicado en 2008 (25) que revisa 18 estudios consecutivos en los que se incluyen 1403 pacientes resecados por laparoscopia, establece unos resultados similares en cuanto a recidiva local (7% *versus* 8%) exceptuando una de las series en los que encuentra diferencias de un 3% en el grupo de cirugía laparoscópica *versus* 12% en el brazo de cirugía abierta (*Morino et al.*) (26).

Como tampoco existen diferencias significativas en términos de supervivencia libre de metástasis (12% *versus* 14%), se concluye presentándola como una técnica con resultados oncológicos aceptables.

La revisión *Chochrane* publicada en 2008 por *Esther Kuhry* analiza minuciosamente 12 ensayos con un total de 3346 pacientes intervenidos de cáncer de colon y recto,

estudiados por separado. Este estudio nos desvela informes sobre una mayor calidad de vida en los pacientes intervenidos mediante laparoscopia.

Un dato que se obvia en la mayor parte de estos trabajos son los problemas adherenciales: suponen el 20% en los pacientes intervenidos mediante laparotomía, y no menos del 5% son reintervenidos por ello (27).

Autores como *Lacy* y colaboradores (28), que aportan a la literatura algunas de las series más largas de pacientes con cáncer colorrectal tratados por laparoscopia, destacan los beneficios de dicha vía de acceso:

- Desaparición del íleo postoperatorio.
- Menor dolor y por tanto la menor necesidad de analgesia.
- Menor número de complicaciones postoperatorias.
- Menor alteración de la función respiratoria.

Así, se pone de manifiesto que una cirugía menos invasiva y con tasas similares demostradas en cuanto a resultados oncológicos, disminuye de manera fehaciente el estrés quirúrgico, la tasa de complicaciones asociadas y proporciona beneficios en términos económicos y de calidad de vida (estancia hospitalaria).

2.4.2 TIPOS DE CIRUGÍA PÉLVICA: CIRUGÍA ESTÁNDAR

► **Resección Anterior**

La resección anterior es la técnica indicada para tumores de sigma y recto localizados popularizada por Dixon en la mitad del siglo XX (29).

Tras la ligadura de los vasos sigmoideos cerca de su origen, se secciona del sigma y del recto superior o medio con todo el mesosigma y los ganglios.

► **Resección Anterior Baja/ Ultra-baja**

La resección anterior baja se realiza para tumores de recto superior, medio, e implica que la anastomosis se realiza por debajo de los vasos hemorroidales medios, con un margen oncológico apropiado de un mínimo de 2 cm distal al tumor.

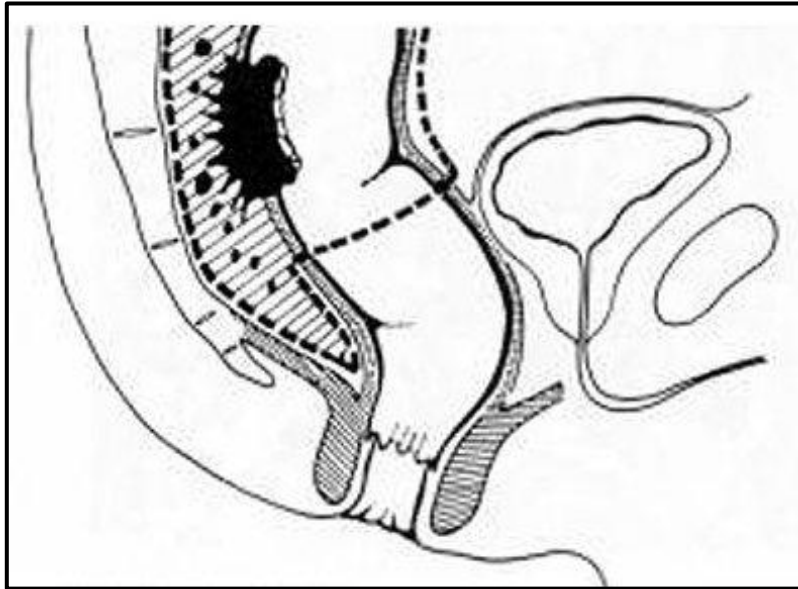
Los vasos hemorroidales medios y el mesorrecto, deben ser incluidos en la pieza.

La resección ultra-baja indica que anastomosis se localiza a menos de 1 ó 2 cm del musculo elevador del ano. Esta técnica suele acompañarse de una ileostomía de protección para derivar el tránsito evitando un posible foco de infección y disminuir el riesgo de fuga anastomótica.

► **Resección Anterior Baja con Excisión Total del Mesorrecto**

La técnica de excisión mesorrectal total, descrita por *Heald* en 1982, supuso un avance en el tratamiento de los tumores de recto impactando en la tasa de recidiva local y supervivencia global, y actualmente, como ya se ha mencionado, es condición indispensable para pacientes con estadio localmente avanzado (30).

El objetivo es la resección del recto con los vasos y ganglios linfáticos dentro de una fascia visceral intacta. La preservación de dicha fascia y la obtención de márgenes circunferenciales libres son clave para evitar la recidiva local.



Imágenes tomadas y modificadas de British Journal of Surgery 1982 Oct; 69(10):613-6

► Amputación Abdominoperineal

La amputación abdomino-perineal, descrita a principios del siglo XX por *Miles*, es la resección completa del recto y del ano mediante un abordaje abdominal y perineal, con cierre perineal y con colocación de colostomía terminal definitiva.

Está indicada para tumores rectales muy bajos en los que no se puede preservar el esfínter mediante otras técnicas (31).

2.4.3 TIPOS DE CIRUGÍA PÉLVICA: CIRUGÍA EXTENDIDA

► Exenteración Pélvica

La cirugía radical conlleva la extirpación de una lesión en bloque con sus tejidos circundantes afectando a la funcionalidad de la zona quirúrgica con un objetivo oncológico curativo.

En la mujer, el útero constituye una barrera para la diseminación local.

La exenteración anterior y posterior se definen por la situación del órgano resecado en la pelvis, si es la vejiga o el recto, respectivamente, y se acompaña de los genitales internos femeninos.

Así una exenteración anterior conlleva una cistectomía radical con histerectomía y doble anexectomía, mientras la posterior implica una resección de recto con excisión de genitales internos.

La división entre supraelevadora o infraelevadora se refiere al nivel caudal: si existe afectación tumoral del esfínter de la uretra, el tercio distal de la vagina o el ano se verán incluidos en la resección en la infraelevadora.

La exenteración pélvica total conlleva resección de todas las vísceras pélvicas (32, 33).

2.4.4 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

► Introducción

Aunque la primera apendicectomía laparoscópica está descrita en 1982, no es hasta 1988 cuando se crea el primer simulador para poder enseñar y practicar la técnica. Es el profesor *Semm*, ginecólogo, el impulsor en estos primeros años, cuando la mayor de las limitaciones era que solamente el cirujano podía visualizar sus acciones.

En 1986 se introduce la primera mini-cámara, extendiéndose el uso de monitores, cada vez más avanzados y tecnológicamente más precisos y de mayor resolución. En los años siguientes su uso se extendió masivamente (34).

► Material

El equipamiento necesario en quirófano incluye torre de laparoscopia, bisturí eléctrico, un dispositivo de sellado/hemostasia por termocoagulación (Ligasure ®) o ultrasonido (Ultracision ®), un sistema de aspiración-irrigación y un dispositivo de irrigación neumática intermitente en miembros inferiores.

El material quirúrgico estándar suele componerse de una caja una caja de laparotomía convencional, una caja de laparoscopia en la que se incluye el instrumental necesario como un disector, un aspirador-irrigador, pinzas de agarre, equipo de contingencia (porta-agujas, contra-porta,...), varios trócares de diferentes tamaños (5mm ,12mm,...), endograpadoras y un dispositivo retractor para bloqueo hermético (lap-disc). Para la

cirugía laparoscópica de recto es recomendable contar también con una caja específica que incluya material largo y extra-largo para abordar la pelvis.

Se requiere para la extracción de la pieza, una mini-incisión que se utilizará si es necesario como puerto para asistir la cirugía. Además es necesaria una grapadora circular que nos permita realizar la anastomosis transanal.

► **Posicionamiento y Técnica**

Es importante la localización exacta de la lesión, resultando así de gran ayuda el marcaje endoscópico previo. El paciente se colocará en litotomía, se realizará una rectoscopia y se colocará una sonda de Foley. Tras el neumoperitoneo se realiza la colocación de los trócares: 12 mm supraumbilical, 12 mm en fosa iliaca derecha, 5 ó 12 mm en vacío derecho y 5 mm en vacío izquierdo.

Pueden además colocarse trócares adicionales (suprapúbico o en hipocondrio izquierdo). Es conveniente en este momento realizar una exploración de la cavidad.

A continuación se colocará al paciente en Trendelenburg forzado (hasta 30 grados) ya que el campo quirúrgico se ve mejorado por la gravedad.

Exposición: se denomina así al acto de colocación de las asas intestinales en la parte superior del abdomen. En el caso de la mujer, si el útero supone un obstáculo a nivel la pelvis, puede fijarse a la pared abdominal.

Una vez controlado el pedículo vascular, se aborda el recto y se secciona con una endograpadora/endocortadora. Se libera el colon izquierdo para poder descenderlo hasta el muñón rectal.

A continuación, se realiza una pequeña incisión transversal de asistencia (suprapúbica) por la que se exterioriza la pieza quirúrgica y “en abierto” se completa la sección del mesorrecto, y con la grapadora circular se realiza la anastomosis. Reseñar que es a través de dicha incisión (también llamada de *Pfannenstiel*) por la que se coloca el aplicador (cono) de radioterapia biselado sobre el área presacra.

El siguiente paso es restablecer el neumoperitoneo e identificar el cabezal insertado. Debe asegurarse siempre que el colon llega sin tensión al muñón rectal y que desciende sin torsiones ni rotaciones. El ayudante comprobará por vía transanal la anastomosis para lo cual es necesario revertir la posición de Trendelenburg.

Los últimos pasos consisten en el lavado, la comprobación de la hemostasia, drenaje de la pelvis, y finalmente comprobación de puertas -evacuación del neumoperitoneo- y cierre de éstas (35,36).

2.4.5 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (R.I.O.)

La práctica de una radioterapia intraoperatoria de alta calidad en el contexto de una óptima resección mesorrectal, ha logrado disminuir la tasa de recidivas hasta cifras hasta cifras del 1% al 5% en el campo de irradiación (zona presacra).

El origen de una recidiva en dicha zona ha sido ampliamente estudiado por *Kuster et al.*, en un excelente y original trabajo en el que se analizan 10 pelvis fetales. En él se describe como la movilización del recto en la cirugía podría hacer que el tejido linfático y las células tumorales fluyan en el tejido linfático lateral, haciendo que en éste se colecte en una formación seromatosa que se concentra en el espacio presacro (4, 5, 37).

La experiencia de *MD Anderson* ha establecido un patrón específico de recidiva, en más de 500 pacientes seguidos durante 12 años con una tasa de control local del 91%. Así podemos concluir sobre el área presacra que se trata de una zona de alto riesgo, donde se producen 3.6% de las recidivas totales y el 35% de las recidivas locorregionales, suponiendo la región pélvica más baja aquella predominante (38).

El tratamiento intraoperatorio con electrones, siendo una técnica capaz de intensificar la dosis en esta zona, esterilizaría de alguna manera esa migración descrita en los trabajos de *Kuster*.

Una revisión sistemática española de 2011 identifica la radioterapia intraoperatoria como una técnica segura, que reduce el riesgo de recidiva local un 10% y que no

incrementa la toxicidad (39). Se confirma la fiabilidad de la técnica con resultados muy altos en ambos brazos (uso radioterapia intraoperatoria o no) en otro reciente estudio randomizado francés (40).

Por otro lado multitud de trabajos institucionales han descrito sus beneficios frente a los escasos eventos de toxicidad desarrollados:

-*Valentini y cols.* describen en su clásica serie de 119 pacientes una tasa de control local de 93% *versus* 77% en los pacientes tratados con y sin RIO respectivamente (41).

-*Roeder et al. (Heidelberg)*: observan un 7% de fallo local en 243 pacientes tratados con RIO tras neoadyuvancia. De todos ellos sólo en un 2.8% la recidiva resultó en el campo irradiado intraoperatoriamente (6). Se identifica como un gran factor de riesgo para este tipo de recidiva la presencia de ganglios linfáticos afectos, mientras que el tamaño avanzado (T4) parece ser el factor más influyente en otro tipo de fallos (retrovesical o retroprostáticos).

-*Catharina Hospital* y la Universidad de *Leiden* han analizado a 5 años un total de 290 pacientes tratados desde 1994 a 2006, obteniendo una tasa de recidiva local del 13% e identificando solamente un 5% de la cohorte como una verdadera recidiva en el campo de irradiación del *boost* intraoperatorio. Éste estudio destaca además, la importancia del margen circunferencial obtenido en relación al fallo local (5).

-Los autores españoles *Calvo FA, Díaz-González et al.* aportaron ya en 2006 nuevos datos acerca de posibles factores predictores de la supervivencia en este grupo de pacientes (*downstaging*) y describieron la presencia de anomalías pélvicas o

presacras no malignas que con prudencia han de ser diferenciadas de las recidivas. En 2011 han seguido publicando los eventos presacros minuciosamente analizados, con 5 años más de seguimiento. Sin duda la experiencia institucional de Hospital Gregorio Marañón de Madrid, supone una de visión madura de 15 años de trabajo con pacientes tratados intraoperatoriamente con radioterapia en multitud de localizaciones pero con una predilección especial por el cáncer de recto localmente avanzado (42, 43).

A nivel multi-institucional (44), destacar el estudio europeo en el que se estima una tasa de recidiva locorregional de entorno al 12% y en el que se advierte de los factores predisponentes para la misma (ganglios positivos, margen cercano o próximo, no *downstaging*, no quimioterapia en adyuvancia). Sin duda el lugar de recurrencia también influye en el pronóstico, identificándose a propósito la zona presacra como aquella más desfavorable (45).

En lo que a toxicidad se refiere, el estudio de *Haddock* de la *Clínica Mayo* señala la afectación neuropática como el efecto secundario más relacionado a la radiación intraoperatoria, siempre en el contexto de una dosis alta recibida y con un porcentaje bajo de sucesos (46). No obstante, nos encontramos ante una técnica factible, tolerable y eficiente que permite escalar dosis sin incrementar la toxicidad en órganos de riesgo críticos (asas intestinales, vejiga) en una región anatómica en la que el tratamiento está clásicamente limitado por la tolerancia de éstos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

El tratamiento que mejores resultados ha reportado para cáncer de recto en estadios localmente avanzados es la cirugía radical oncológica con resección del mesorrecto, añadiendo un esquema complementario de quimio-radioterapia. Para que éste sea menos tóxico, se aplica de forma neoadyuvante, consiguiendo así además disminuir el tamaño y estadio tumoral y tratando de aumentar la tasa de preservación esfinteriana. Posteriormente a la cirugía se recomienda la administración adicional de quimioterapia.

En programas multidisciplinarios tan complejos como este, las líneas de investigación y desarrollo han apuntado en los últimos años en diversas direcciones:

- Por un lado, en lo referente a quimioterapia, se han logrado sintetizar pro-fármacos que se metabolizan en el organismo, derivados de fluoropirimidinas, cuya presentación oral, facilita la adhesión y cumplimiento de un esquema concomitante que incremente la radiosensibilidad.
- Por otro, se ha perseguido la idea de aplicar una dosis extra de radioterapia en la zona de mayor riesgo de recidiva (y de peor pronóstico si ésta sucediese), el área presacra, sin aumentar la toxicidad ya asumida por el protocolo de tratamiento combinado.
- Además, en cuanto al tratamiento quirúrgico se ha tratado de minimizar el estrés producido por la propia intervención, buscando una técnica menos invasiva, con una tasa menor de complicaciones y morbi-mortalidad asociada, pero al mismo tiempo, que ofrezca garantías en los resultados en cuanto a resecabilidad oncológica se refiere.

La hipótesis clínica de este trabajo explora la posibilidad de instaurar un esquema de tratamiento basado en la resección quirúrgica del tumor y mesorrecto por vía laparoscópica, aplicando durante la propia cirugía la sobreimpresión de radioterapia descrita, utilizando electrones de alta energía.

Para la evaluación de dicha hipótesis se ha realizado un estudio observacional, analítico, que compara dos cohortes contemporáneas que representan la experiencia clínica y

asistencial institucional del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, para el tratamiento de cáncer de recto localmente avanzado:

- en el brazo control se encuentran los pacientes que han realizado neoadyuvancia con quimio-irradiación seguida de cirugía abordada mediante laparotomía, en conjunción al *boost* de radioterapia, y posterior tratamiento de quimioterapia adyuvante;
- mientras, en el brazo experimental, se han incluido los pacientes tratados durante el mismo periodo, en los que tras la neoadyuvancia, se administró el tratamiento de radioterapia intraoperatoria en el seno de una cirugía realizada por vía laparoscópica, seguido de quimioterapia complementaria.

Así, se generan las siguientes hipótesis:

-HIPÓTESIS NULA (H0): el impacto iatrogénico que sufren los pacientes sometidos a cirugía radical y radioterapia intraoperatoria es similar en ambos grupos de tratamiento.

-HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1): el impacto iatrogénico que sufren los pacientes sometidos a cirugía radical y radioterapia intraoperatoria es significativamente distinto entre ambos grupos de tratamiento.

Definimos impacto iatrogénico como los efectos que directa o indirectamente afectan al paciente, y es cuantificado en nuestra serie en términos de complicaciones postoperatorias, tipo y gravedad de las mismas, requerimiento de transfusión de hemoderivados, duración del acto quirúrgico o estancia hospitalaria registrada.

3.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

► **Objetivo principal:**

Comparar el impacto iatrogénico que sufren los pacientes sometidos a cirugía radical y radioterapia intraoperatoria en ambos grupos de tratamiento, en términos de complicaciones postoperatorias, tipo y gravedad de las mismas, requerimiento de transfusión de hemoderivados, duración del acto quirúrgico o estancia hospitalaria registrada.

► **Objetivos secundarios:**

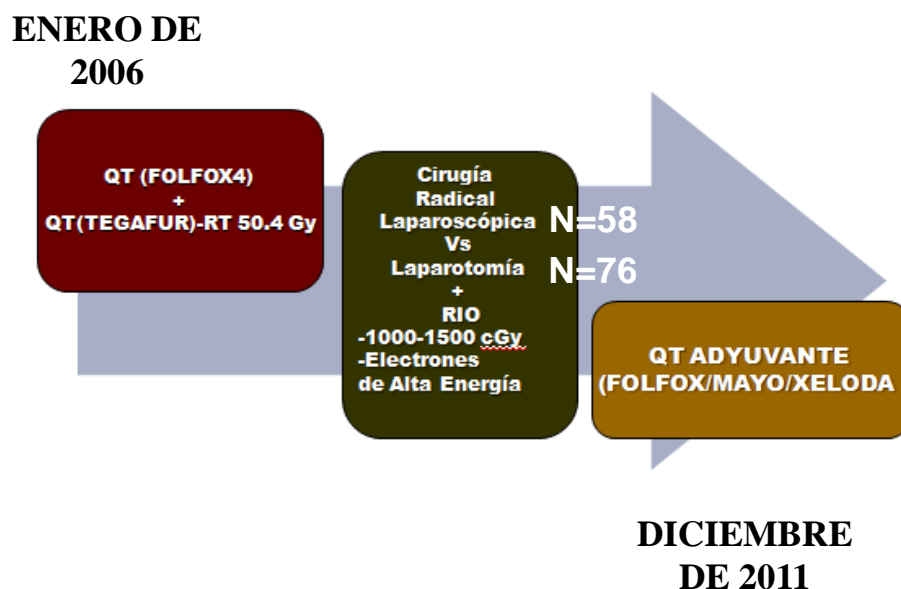
1. Evaluar la eficacia y factibilidad del protocolo institucional que utiliza como alternativa la vía laparoscópica para el abordaje quirúrgico en el que conjuntamente se aplica una sobreimpresión con radioterapia, en términos de resecabilidad y/o calidad de la resección quirúrgica.
2. Analizar la topografía de las recidivas loco-regionales con especial atención a aquellas desarrolladas dentro del campo de irradiación intra-operatorio.
3. Analizar y comparar entre ambos grupos la tasa de preservación de la función esfinteriana.
4. Evaluar la tolerancia al tratamiento en ambos brazos, así como la del programa multimodal completo.
5. Comprobar la eficacia global de los tratamientos administrados en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

3.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio presenta un modelo observacional, analítico, retrospectivo, no aleatorizado, de cohortes históricas contemporáneas, ambas extraídas del programa de tratamiento de cáncer de recto en estadios localmente avanzados, consistente en neoadyuvancia con quimioterapia inicial, seguida de un ciclo de irradiación concomitante a quimioterapia radiosensibilizante oral para luego aplicar un tratamiento combinado de radioterapia intraoperatoria y cirugía que divide la muestra en dos grupos:

-el brazo experimental, en el que se efectúa la R.I.O. en los pacientes intervenidos mediante cirugía por Vía Laparoscópica.

-y el brazo control, en el cual la R.I.O. se aplica en pacientes en los que se realiza la Cirugía mediante Abordaje Convencional por Laparotomía, que suponía hasta el momento la experiencia institucional del centro, el Hospital Gregorio Marañón.



Esquema de protocolo institucional de Hospital Universitario Gregorio Marañón

3.4 ÁMBITO

INSTITUCIÓN

- Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid (España).

SERVICIOS MEDICOS Y QUIRÚGICOS IMPLICADOS CIENTÍFICA O ASISTENCIALMENTE

- Oncología Radioterápica.
- Oncología Médica.
- Cirugía General (I, II y III).
- Anatomía Patológica.
- Anestesiología y Reanimación.
- Radiología e Imagen Diagnóstica Médica.
- Física Médica y Protección Radiológica.
- Medicina especializada en Aparato Digestivo
- Nutrición y Endocrinología

3.5 POBLACIÓN

Han sido incluidos en el presente estudio aquellos pacientes diagnosticados (histológicamente) de cáncer de recto localmente avanzado, estadio clínico T2N+, T3 N0, T3 N+, T4 N0 y T4 N+, remitidos al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en los cuales fuera posible plantear el tratamiento institucional multidisciplinar basado en la neoadyuvancia y posterior

aplicación de radioterapia intraoperatoria durante la cirugía (efectuado según el caso por vía laparoscópica *versus* laparotomía), para completar tras ésta una adyuvancia con quimioterapia.

3.6 MUESTRA

Fue empleada una técnica de muestreo consecutivo, no aleatorizado, por medio de la cual fueron reclutados sucesivamente todos los pacientes remitidos a nuestra institución a través del Comité de Tumores o directamente al Servicio de Oncología Radioterápica, que cumplieran estrictamente los criterios de inclusión y que no presentaran aquellos de exclusión.

3.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para poder participar en el programa descrito y ser incluidos en el presente estudio, los pacientes debían ser mayores de 18 años, con aceptable estado general (Performance Status de 0 a 2; Karnofsky superior o igual al 70%), y esperanza de vida de más de tres meses al menos. Debían haber sido diagnosticados histológicamente (biopsia obligatoria) de cáncer de recto localmente avanzado (cT2N0, cT3N0, cT3N+, cT4 N0, cT4N+, por RMN, EER o TC y según la clasificación americana de la *AJCC*, 7^o ed.) sin evidencia clínica o radiológica de afectación metastásica a distancia en el momento de dicho diagnóstico.

Se permitió la intervención quirúrgica desobstructiva, con colocación de colostomía de descarga en los casos en los que fue recomendable o preciso realizarse, también de urgencia.

Analíticamente se exigían una cifras mínimas estimadas para soportar con seguridad posibles efectos secundarios nocivos derivados del tratamiento: Hemoglobina >10 g/ml; plaquetas >100.000/ml; leucocitos plasmáticos >3.000/ml; neutrófilos >1.500/ml; creatinina sérica <1,5 mg/ml, y Bilirrubina sérica por debajo de 1,5 veces los niveles normales.

Tras explicar los riesgos y beneficios de las pruebas diagnósticas o tratamientos a los que fueron sometidos, se exigía por escrito la firma del paciente (o tutor legal en caso necesario) de los correspondientes consentimientos informados.

3.8 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Si el paciente en cuestión cumplía los requisitos para recibir el programa de tratamiento, manteniendo el aceptable estado general descrito, no hubo contraindicación absoluta alguna por razones de edad, sexo o comorbilidad. Ésta última fue definida como la presencia factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia), cardiopatía previa, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (bronquitis crónica, asma), afección crónica renal, hepática o enfermedades sistémicas (autoinmunes, congénitas), etcétera, que precisaran de medicación o seguimiento.

No se permitió la inclusión en el estudio de pacientes diagnosticados de enfermedad oncológica previa, con la excepción de cáncer baso-celular de piel y cáncer de cérvix estadio *in situ*, siempre en remisión, o cáncer de colon sincrónico *in situ* o T1, resecado en el mismo acto quirúrgico.

Asimismo, tampoco se determinó lícito el reclutamiento de pacientes con afectación metastásica al diagnóstico, aunque ésta fuera resecada o potencialmente resecable, al considerar la diseminación hematógena de la enfermedad un factor de mal pronóstico por sí mismo, no presente en el resto de los pacientes.

Fueron excluidos del estudio también pacientes con irradiación pélvica previa, pacientes mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y aquellos que por razones sociales, psíquicas o por enfermedades degenerativas, no pudieran garantizar la realización completa del tratamiento.

3.9 PERIODO DE ESTUDIO

El reclutamiento de pacientes se inicia el primer día de Enero de 2006 y se prolonga en el tiempo hasta el último día de Diciembre de 2011. En él se incluyen todos los pacientes que presumiblemente cumplan el programa de tratamiento protocolizado institucionalmente.

La primera intervención quirúrgica efectuada por vía laparoscópica junto con R.I.O., se lleva a cabo en Junio del año inicial del estudio, sin embargo la vía laparoscópica en el

cáncer de recto, es ya en 2006 un abordaje consolidado con años de experiencia entre nuestros cirujanos participantes.

Por último destacar que el elevado número de pacientes analizados que constituye la muestra de este estudio, refleja el claro y laborioso compromiso asistencial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

3.10 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Un total de 88 variables para cada paciente fueron registradas, descritas y analizadas en la base de datos con la intención de hacer referencia a las más importantes características demográficas, clínicas, diagnósticas, tumorales, terapéuticas, técnicas, o de seguimiento así como una variable específica que reflejara el estado actual del paciente, y una variable final para observaciones particulares de cualquier índole.

Se categorizaron de manera excluyente y se homogeneizó el rango de valores con el fin de reducir al mínimo la tasa de posibles fallos e incongruencias, tratando de evitar la aparición de sesgos por errores sistemáticos en cuanto al proceso de recogida de datos.

Además en todas ellas se añadió un valor “9” para variables cuantitativas o “espacio blanco” para aquellas cualitativas, propios para parámetros desconocidos o “valor perdido”, con la seguridad de poderse interpretar en el sucesivo análisis estadístico.

3.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio está basado en un programa clínico con seguimientos periódicos, y el análisis retrospectivo de las variables creadas y los resultados obtenidos. Se trata de la comparación de dos cohortes contemporáneas. El análisis estadístico usa el método Chi-Quadrado de Pearson o el test de Fisher para las variables cualitativas, y el Test t de Student para aquellas cuantitativas.

3.12 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dadas las características del presente estudio, analítico, observacional, no aleatorizado, que compara dos cohortes durante el mismo periodo de seguimiento, diagnosticadas y tratadas homogéneamente con un programa multidisciplinar institucional, se han tenido en cuenta sus propias limitaciones a nivel científico.

Para reducir al mínimo los posibles sesgos de selección e información, se han cumplido estrictamente los criterios tanto de inclusión como de exclusión, reclutando para la muestra la serie de casos de manera consecutiva.

Por supuesto, todos los pacientes han recibido un tratamiento oncológico adecuado, equivalentes en cuanto a resultados, que garantizan la total seguridad independientemente del grupo al que pertenecieran. Al tratarse de un programa asistencial realizado en un mismo centro, el Hospital General Universitario Gregorio

Marañón, se han empleado los mismos medios y tecnologías en los procesos realizados para cada paciente de ambas cohortes.

Como en todos los estudios no aleatorizados, cabe la posibilidad de que probables factores pronósticos así como factores de confusión se distribuyan de manera inhomogénea entre ambos grupos, produciendo variaciones en los resultados observados.

Como se ha comentado ya, los errores de medición, cuantificación y registro de datos (sesgo de información), se han intentado controlar creando en cada variable categorías excluyentes y valores específicos para pérdidas y desconocidos.

Finalmente, se han realizado una serie de consultas médico-quirúrgicas de evaluación y seguimiento, efectuadas por los diferentes servicios hospitalarios implicados, tratando de reducir a un porcentaje mínimo el número de pérdidas de pacientes del estudio (siempre inferior al 10%) y evitando sesgos de información por pérdida de casos no justificada.

3.13 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue realizado siempre siguiendo las normas de buena praxis clínica con cumplimiento estricto de la normativa ética vigente (*Declaración de Helsinki, revisión de Edimburgo 2000*), respetando en todo momento la legislación relacionada con los métodos de investigación clínica científica:

- Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la Biomedicina. (Aprobado por el Comité de Ministros el 19 de noviembre de 1996. Firmado el día 4 de abril de 1997, publicado en el BOE de 20-X-99 y corregido según BOE de 11-XI-99).

- Ley Orgánica 15/99 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Por supuesto, todos los pacientes participantes de la muestra, así como los familiares que lo requirieron, fueron debidamente informados de los riesgos y beneficios de las pruebas diagnósticas y diversos tratamientos a los que fueron sometidos, firmando los correspondientes consentimientos informados explicativos para cada procedimiento.

Estos documentos supusieron requerimientos esenciales y tajantemente obligatorios sin los cuales no estaba permitido entrar a formar parte del programa.

3.14 ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico histológico por toma de biopsia mediante valoración endoscópica constituía una condición básica y obligatoria para la inclusión de los pacientes en nuestro estudio observacional, siendo además considerada *gold estándar* para determinar la localización tumoral con respecto a la distancia al margen anal. También dicho sea de paso, es una prueba objetiva para descartar patología sincrónica en el resto de tracto digestivo bajo.

Para realizar la estadificación el estudio se sirvió de tres pruebas de imagen:

- Eco-Endoscopia Rectal (especialmente útil para valorar la pared rectal y su consiguiente infiltración tumoral),
- Resonancia Magnética Nuclear (sobre todo empleada además de lo anterior, para obtener la información más precisa posible acerca de la infiltración ganglionar loco-regional),
- y Tomografía Axial Computarizada (considerando ésta una prueba muy fiable para evaluar y descartar la presencia de enfermedad secundaria a distancia).

Hay que señalar que no en todos los pacientes se realizó el triple estudio completo, por características clínicas del paciente y tumor. En casos dudosos, normalmente bajo la sospecha de afectación hepática o pulmonar, fue necesario la realización de otras pruebas, como Ecografía Abdominal, RMN hepática o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC).

Finalizada la neoadyuvancia, se efectuó una nueva estadificación, con el fin de valorar la respuesta, descartar posible progresión y planificar con las máximas garantías el acto quirúrgico diferido. Ésta fue variable en cuanto a pruebas, constando comúnmente de la realización de unas segundas EER y/o RMN y/o TAC.

3.15 TRATAMIENTO. PROTOCOLO

► Tratamiento neoadyuvante: Quimioterapia

Aproximadamente 30 días antes del inicio de la radioterapia externa el paciente recibe 2 ciclos de inducción con un intervalo de 15 días entre ambos, con esquema FOLFOX-4 en régimen neoadyuvante.

Dicho régimen fundamentalmente se basa en la infusión intravenosa de Oxaliplatino, Leucovorín y 5-Fluoracilo, para a continuación proceder a la administración continua mediante un infusor de 5-Fluoracilo.

Para ello se precisa de una correcta pre-hidratación así como de fármacos con principios antieméticos y corticoides.

Señalar además que el Oxaliplatino no se fue mezclado ni aplicado en la misma vía intravenosa de infusión del resto de drogas.

► Tratamiento neoadyuvante: Radioterapia Externa

Previo al tratamiento con radioterapia se realizó una simulación TAC en todos los pacientes, posicionándolos en decúbito prono y usando cunas termoplásticas

individualizadas, o bien un sistema *Belly Board* de poliuretano, para la inmovilización pélvica y tratar de excluir del campo de irradiación las asas de intestino delgado. Se recomendaba la distensión vesical (500-1000 cc con vejiga vacía una hora antes).

No se usó de manera protocolaria contraste oral para delimitación asas intestinales ni tampoco en todos los casos contraste intravenoso para distinguir vasos sanguíneos/ganglios linfáticos.

En los tumores distales se colocó un marcador radio-opaco en el esfínter anal. Se utilizaron cortes de 5 mm, por lo general.

Las imágenes fueron transferidas al planificador dosimétrico *FOCUS* y una vez procesadas se realizó el diseño volumétrico del plan de tratamiento.

Siguiendo la normativa internacional *ICRU-62* se estableció:

- GTV (*Gross Tumor Volume*): Tumor macroscópico visible.
- CTV (*Clinical Target Volume*): GTV + Enfermedad subclínica no visible.
- ITV (*Internal Target Volume*): CTV + *Internal Margin* (margen de seguridad estimado por movimientos internos del paciente).
- SM (*Set up Margin*): Margen de seguridad estimado por incertidumbres en el posicionamiento diario.
- PTV: ITV + SM.
- OR: Órganos de riesgo.

Así se prescribieron los siguientes volúmenes de irradiación:

- GTV: lesión primaria rectal, ganglios perirrectales y zonas de partes blandas sospechosas de malignidad.

- CTV F1 45: GTV y zonas de enfermedad subclínica que incluyen recto, mesorrecto, regiones ganglionares pélvicas de riesgo como son las cadenas ilíacas internas, obturadoras (hasta sínfisis de pubis), pararrectales, perirrectales, hemorroidales medias y superiores, presacras y agujeros sacros. Si existía afectación órganos vecinos (próstata, vejiga, uretra, vagina y útero) debían incluirse también las cadenas ilíacas externas (hasta cabezas femorales). Las cadenas ganglionares inguinales se reservaban para aquellos casos en los que hubiese afectación del esfínter anal o tercio inferior vagina (límite inferior, 2 cm caudal a la unión safena/femoral).

Como se ha explicado previamente, en tumores por debajo de los 6 cm, hay que colocar marcador radiopaco en margen anal para incluirlo en el campo. Señalar además que se estima que un margen de 7 mm proporciona una correcta cobertura ganglionar.

El volumen PTV F1 que alcanzará presumiblemente la dosis de 4500 cGy en 25 fracciones, deberá incluir los volúmenes anteriores añadiendo 1-1.5 cm de margen.

En cuanto al volumen CTV F2, haciendo referencia a una segunda fase, tratará de abarcar el tumor macroscópico y lesiones de partes blandas perirrectales y ganglios pélvicos adyacentes mayores 1 cm (GTV) con margen de seguridad superior e inferior de 2-3 cm. Su correspondiente PTV F2 resultará de añadir 2-3 cm de margen en todas direcciones y consistirá en 3 fracciones más, es decir 540 cGy, y alcanzando la dosis total acumulada de 5040 cGy.

La dosis por fracción será generalmente de 180 cGy, a razón de 5 fracciones por semana, de lunes a viernes, excluyendo los fines de semana.

Para la primera fase, señalar que clásicamente se usaron 4 campos opuestos dos a dos, es decir, antero-posterior y postero-anterior más dos campos laterales (*técnica en caja*), aunque también hubo casos en los que se emplearon soluciones diferentes: un campo antero-posterior más dos laterales con cuñas, etc.

De modo sistemático los límites anatómicos recomendados para dichos campos fueron:

- Límite superior: promontorio del sacro, unión L5-S1; bifurcación ilíacas internas/externas. Unión L4-L5 si se trataba de un tumor alto. Sobrepasar estos límites no ha demostrado beneficio y sí aumento de toxicidad intestinal.
- Límite inferior: dependiendo de la localización tumoral. En la pelvis inferior, en las proximidades de la vejiga, se produce la mayor variabilidad del CTV, con un desplazamiento de su margen anterior que tiene una desviación estándar de 1 cm.
- Lateralmente: músculo ilio-psoas; pared pélvica.
- Límite anterior: vejiga, útero.
- Límite posterior: sacro. (3, 47, 48, 49, 50)

La planificación dosimétrica, ajustada a la normativa *ICRU-62*, se materializó por Radiofísicos Especialistas del centro. Se prescribió la dosis terapéutica en el punto de

normalización, permitiéndose una no homogeneidad de la dosis dentro del PTV entre el -5 y +7% del total.

Se realizó asimismo por sistema, un informe con Histograma Dosis-Volumen del PTV de tratamiento y los órganos de riesgo implicados (asas intestinales, vejiga y cabezas femorales) detallando en todos ellos la dosis media, mínima y máxima estimadas.

Se usaron haces con mezcla de fotones de alta energía (15 MV y 6 MV) generados por un acelerador lineal *Elekta Oncology Systems*.

Para la conformación fueron precisos dispositivos de colimación multiláminas o plomos individualizados. El ajuste de los mismos se realizó de forma automática a 0.5 cm del volumen prescrito.

Semanalmente, además de la evaluación clínica del paciente y su seguimiento analítico, se realizaron verificaciones de posicionamiento mediante placas radiográficas obtenidas en la misma unidad de tratamiento, comparadas a la radiografía digital reconstruida de las imágenes TAC.

► **Tratamiento neoadyuvante: quimioterapia oral concomitante**

La quimioterapia sensibilizante a la radiación, basada en la administración de fluoropirimidinas, fue prescrita en la mayor parte de los pacientes, sin exclusión inicial por cuestión de edad (avanzada) o *Performance Status*.

Salvo en los casos señalados, en los que hubo que reducir la dosis o suspender por completo, en un principio se pautaron 1200 mg al día (500-750 mg/m²/día) de Tegafur en comprimidos orales, a razón de 400 mg cada 8 horas incluyendo, al contrario que en plan de tratamiento con radioterapia, los fines de semana (51, 52).

► Cirugía

La cirugía radical, se programó por protocolo, entre las 4 y las 6 semanas posteriores a la finalización de la radio-quimioterapia concomitante (53).

En ellas intervinieron los tres servicios independientes de Cirugía General del centro, dotados de cirujanos expertos *seniors*, con ayudantes residentes en formación de dichos servicios.

De inicio no se establecía la técnica ya fuera abierta *versus* laparoscópica, ni el tipo de procedimiento (conservador o no de esfínter), más que por el propio criterio del servicio quirúrgico correspondiente, discutido en sesión interna.

La resección mesorrectal completa tampoco constituía en sí misma un criterio de inclusión, aunque se consideraba por parte de todos los terapeutas implicados un suceso altamente recomendable.

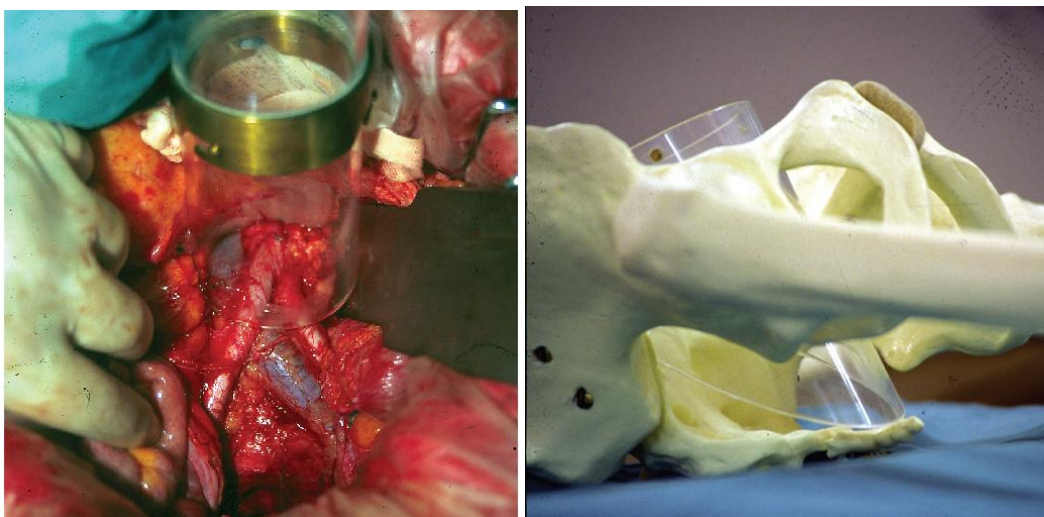
La aplicación de radioterapia durante el propio acto quirúrgico, no supuso en ninguno de los casos dificultad añadida alguna.



Imagen de aplicación de radioterapia intraoperatoria durante una intervención quirúrgica abordada por vía laparoscópica

► Radioterapia Intraoperatoria

La técnica consiste en usar un aplicador, normalmente el de mayor diámetro posible (5 ó 6 cm) con un biselado de 30 ó 45° que permita así ser insertado en la pelvis menor tratando de dejar fuera del campo de irradiación los órganos potencialmente dañables como son las asas intestinales, los uréteres y el muñón rectal resultante de la cirugía. Para ello se usan separadores del tipo “*veseselloop*” y retractores mecánicos. Se dispone además de un espejo incorporado justo encima del colimador de la Unidad para visualizar el campo y comprobar *in situ* la ausencia de una eventual hemorragia que pueda propiciar un *efecto bolus* por exceso de fluido al aplicar la sesión.



Imágenes de la disposición del aplicador en la pelvis

Se realiza el transporte del paciente desde el quirófano situado en el interior de las dependencias del Servicio de Oncología Radioterápica hasta la propia Unidad de Radioterapia (resultando un total aproximado de 30 metros), según un protocolo aséptico y de seguridad efectuado conjuntamente con los Servicios de Cirugía General, en el que se monitorizan las constantes vitales del paciente en todo momento, y siempre bajo supervisión del Servicio de Anestesiología y Reanimación.

La Unidad dispone de sistema de visión y audio del interior del *búnker* continuamente conectados. Se registran la hora de llegada y salida de la misma, una instantánea fotográfica, así como los parámetros utilizados, calculados durante mismo el proceso por el Servicio de Radiofísica según la necesidad de cada caso individualizado.



Imágenes de la preparación del traslado del paciente desde quirófano al acelerador lineal

Se usaron electrones con energías de 6, 8 ,10 ó 12 *Mev*, para conseguir la profundidad requerida en cada ocasión, y dosis que variaron entre 1000 y 1500 cGy.

► **Tratamiento Adyuvante: Quimioterapia**

La mayor parte de los pacientes exceptuando aquellos en los que por exceso de toxicidad se contraindicó (cerca del 20%), recibieron terapia postoperatoria con citostáticos.

Aproximadamente un 70%, continuaron con el mismo esquema *FOLFOX-4*, con un número de ciclos variable en función de la toxicidad ocasionada pero que comúnmente debiera completarse en 6.

En aproximadamente un 6% de los pacientes el esquema usado fue aquel protocolizado por la Clínica Mayo (*McDonald*) que se basa en la infusión de 4 ciclos de 5-FU y

Leucovorín (54). De 4 a 6 semanas después de la cirugía, cada 28 días los pacientes recibieron la administración de 20 mg/m²/día de *Leucovorín* y posteriormente 425 mg/m²/día de 5-FU, ambos en *bolus* intravenoso durante 5 los días consecutivos en los que consistía cada ciclo.

En el resto de los casos se aplicaron diferentes regímenes de quimioterapia como *Xeloda* (2.3%), *XELOX* (1.5%) o *FOLFIRI* (0.8%).

3.16 TOXICIDAD. CONTROL Y SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Los efectos tóxicos derivados del tratamiento quimio-radioterápico fueron evaluados según el protocolo de *Instituto Nacional del Cáncer versión 3.0*. (55)

Desde el inicio del tratamiento y hasta su finalización todos los pacientes fueron evaluados sistemáticamente al menos una vez por semana tanto en las consultas del Hospital de Día de Oncología Médica, como en las dependencias del Servicio de Oncología Radioterápica de nuestro centro.

El seguimiento se estableció trimestral el primer año, semestral los cuatro años sucesivos, y anual a partir de entonces.

Los controles constan de anamnesis completa relacionada con el tratamiento, exploración física general, y seguimiento analítico basado en hemograma, bioquímica básica, estudio de coagulación, proteínas y bio-marcadores.

Además se solicitan pruebas diagnósticas adecuadas para cada caso concreto que suelen consistir en técnicas de radiología convencional (RX de tórax o de abdomen, estudio ecográfico abdominal), valoración endoscópica, TAC de tórax-abdomen-pelvis, RMN o incluso PET-TAC en los pacientes que presenten la justificación clínica adecuada.

3.16.1 TOXICIDAD EN TRATAMIENTO CITOSTÁTICO

► Esquema FOLFOX-4

La dosis usada pudo sufrir modificaciones en virtud de los eventos tóxicos observados en ciclos previos.

En caso de toxicidad severa (grado 3-4) la pauta debía retrasarse en el tiempo hasta lograr una resolución clínica o analítica franca. En los pacientes que presentaron toxicidad digestiva o dérmica severa, la quimioterapia debía diferirse hasta revertirla en leve. En los casos detectados de deplección hematopoyética se estableció no continuar el tratamiento hasta objetivar al menos un recuento de más de 1500 neutrófilos y más de 100.000 plaquetas, con el fin de evitar complicaciones graves.

La aparición de parestesias que condicionaran la funcionalidad del paciente debía durar menos de una semana. Descritos y constatados dichos eventos, se consideró lícito la reducción del 25 % de la dosis de Oxaliplatino y 5-FU.

La suspensión del tratamiento se reservó para los pacientes en los cuales se produjo un retraso de más de 3 semanas del mismo, la repetición de toxicidad severa, o parestesias descritas de más de 14 días de duración.

► **Terapia Oral con Tegafur**

Tratándose de un pro-fármaco derivado de fluoropirimidinas la toxicidad objetivada se asimiló a la ya descrita, potenciando sin embargo, de manera sinérgica los efectos de la radioterapia. Así la toxicidad predominante consistió en, aparte de síntomas generales (astenia, anorexia), eventos gastro-intestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea,...), muco-cutáneos (síndrome mano-pie), hematológicos (linfopenia, trombocitopenia) y alteración de la función hepática.

En la ficha técnica de este fármaco, destacar otros efectos secundarios menos frecuentes como toxicidad cardíaca, síndrome cerebeloso y demencia inducida, que prácticamente no han sido descritos entre nuestros pacientes.

Se estableció que una toxicidad severa fuera causa de interrupción del tratamiento, no pudiendo restablecerse el mismo hasta que dicha causa evolucionara a leve y siempre con la opción de reducir un tercio la dosis inicial.

La reaparición de sintomatología indeseable en grado nuevamente severo o la persistencia clínica de más de 3 semanas, supondría la suspensión definitiva de la quimioterapia oral.

3.16.2 TOXICIDAD EN TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA EXTERNA

No se contemplaba de inicio por protocolo la interrupción o disminución de la dosis en el tratamiento radioterápico. En los casos en los que fue éstas fueran precisas, se debía especificar el criterio clínico oportuno en la ficha de tratamiento del paciente.

Las razones fundamentales que llevaron realizar una pausa o su completa paralización fueron casos concretos de toxicidad intestinal o reacciones locales intensas.

Como se ha mencionado en el apartado anterior, el uso de un citostático radiosensibilizante agravó en algunos casos la toxicidad aguda.

La reanudación del tratamiento se permitía una vez se revertían los casos de toxicidad aguda severa a leve bajo criterio clínico de su médico especialista en Oncología Radioterápica, sin límite de tiempo establecido previamente.

3.16.3 MEDIDAS DE SOPORTE

En la práctica oncológica asistencial un papel fundamental lo desarrollan los fármacos dirigidos a prevenir y mitigar los efectos adversos de los tratamientos aplicados, normalmente no inocuos ni exentos de eventos indeseables para el paciente.

Así, son fundamentales tanto el control médico estrecho como unos cuidados continuos del personal de enfermería.

Los cuidados generales teniendo en cuenta la edad, comorbilidad y *Performance Status* serán otro pilar básico sobre el que mantener recomendaciones individualizadas.

Cabe reseñar la función de los especialistas en Nutrición encargados de asistir periódicamente a los pacientes que requieren su atención, debido a los frecuentes estados de malnutrición, desnutrición y deshidratación propiciados por los tratamientos.

Entre los fármacos comúnmente utilizados, destacar protectores gástricos del tipo *inhibidores de bomba de protones* o *anti H2*, y antieméticos como *metoclopramida*, *ondansetrón* y corticoides para los casos refractarios o también usados por su potente función antiinflamatoria; *loperamida* en comprimidos y *codeína* también en jarabe para los casos de enteritis; antiinflamatorios orales o aplicados tópicamente sobre piel y mucosas, cremas hidratantes (algunas de ellas con principios antibióticos, corticoideos, o con propiedades reparadoras), suplementos proteicos, aminoácidos como la glutamina, etcétera.

Por último señalar el uso de fármacos de nueva generación como antibióticos de amplio espectro, factores estimulantes de colonias (*filmgasttrim*), ambos muy usados en los casos de neutropenia febril; Eritropoyetina recombinante para los casos de toxicidad hematológica predominante de la serie roja, sin olvidar la transfusión de hemoderivados de donantes (concentrados de hematíes, plaquetas, plasma,...) para aquellos pacientes que la precisaron.

3.17 ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA

La totalidad de piezas quirúrgicas fueron enviadas en fresco al Departamento de Anatomía Patológica institucional, donde se realizó su examen de forma prospectiva.

La enfermedad tumoral residual (si la hubiese tras el tratamiento neoadyuvante) fue medida, y se fijó la muestra en formalina al 4%. Para el análisis histológico de dicha pieza ésta fue segmentada en secciones transversales e incluidas en parafina.

El estudio del espécimen quirúrgico incluye e informa acerca de la apariencia macroscópica de la pieza y la lesión, el tamaño, localización en la pared rectal, y detalles microscópicos como el grado celular del tumor, margen circunferencial y distal, profundidad e infiltración en la pared, invasión perineural y perivascular, respuesta al tratamiento según escala de regresión tumoral, así como el número la localización y el grado de invasión de los ganglios adyacentes resecados. Además se informa sobre la resección completa o no del mesorrecto.

La enfermedad microscópica (*pTmic*) fue considerada como mínimo residuo tumoral consistente en células neoplásicas aisladas sólo visibles al microscopio, en los casos en los que no pudo obtenerse márgenes libres. Si la persistencia de tumor era visible, se consideró residuo macroscópico (*pTmac*). Con respecto a la colonización ganglionar, se tuvo en cuenta sobre todo la presencia o ausencia de dicha afectación, el número de ganglios resecados y la proporción de aquellos considerados positivos.

La respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante se cuantificó en concordancia al grado de regresión tumoral, *Tumor Regression Grade (TRG)*:

- TRG 0: Ausencia de respuesta al tratamiento neoadyuvante (*pTmac*)
- TRG 1-2: Tejido tumoral dominante y signos de fibrosis variables (<50%) (*pTmac*)
- TRG 3: Escasas células tumorales y fibrosis (>50%) +/- sustancia mucoide (*pTmic*)
- TRG 4: No hay células tumorales, solo tejido fibrótico (*ypT0*).

4. RESULTADOS

RESULTADOS

4.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Desde Enero del año 2006 hasta Diciembre de 2011, un total de 134 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y carecían de aquellos de exclusión, fueron reclutados de forma consecutiva para formar parte de la muestra.

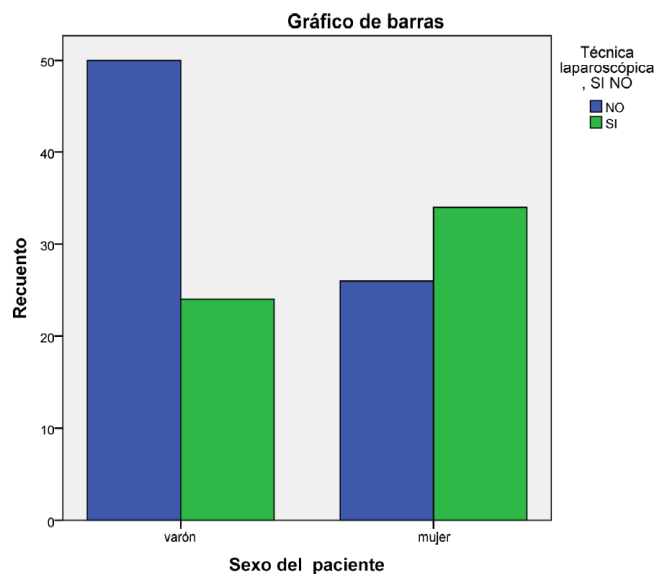
De esta manera se establecieron dos cohortes contemporáneas. La primera de ellas, el brazo experimental, incluyó a 58 individuos con cáncer de recto localmente avanzado, tratados en neoadyuvancia, y posteriormente intervenidos quirúrgicamente por vía laparoscópica con radioterapia intraoperatoria en el mismo acto, y que a continuación debieran finalizar su correspondiente tratamiento complementario.

En el brazo control, por el contrario, se incluyeron 76 pacientes, del mismo perfil patológico, que tras a su tratamiento de quimio-radiación preoperatoria, sin embargo, fueron intervenidos por vía abierta clásica (laparotomía) realizándose asimismo el *boost*

con radioterapia intraoperatoria sobre la zona presacra, para posteriormente continuar su adyuvancia.

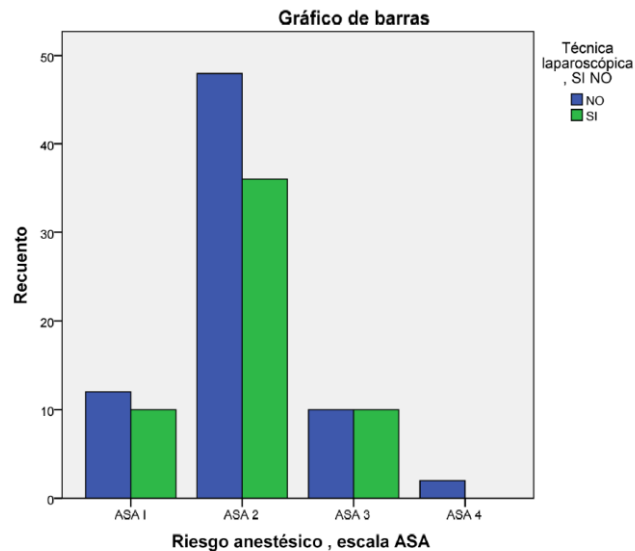
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

En los 134 pacientes totales reclutados la distribución por sexos se estableció como un 44.8% de mujeres *versus* un 55.2% de varones con una mediana de edad de 63 años (31-83). Al comparar ambos grupos se observó que en el 58.6% de las mujeres se realizó la cirugía con R.I.O por vía laparoscópica frente a un 41.4% en el caso de los varones, una diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p=0.004$).



Una orientación objetiva y fiable sobre el estado general, *Performance Status* y comorbilidad que presentaba el paciente, en el momento previo al tratamiento, puede venir propiamente descrita extrapolando los resultados de la escala general de riesgo anestésico internacional (ASA) que fue requerida.

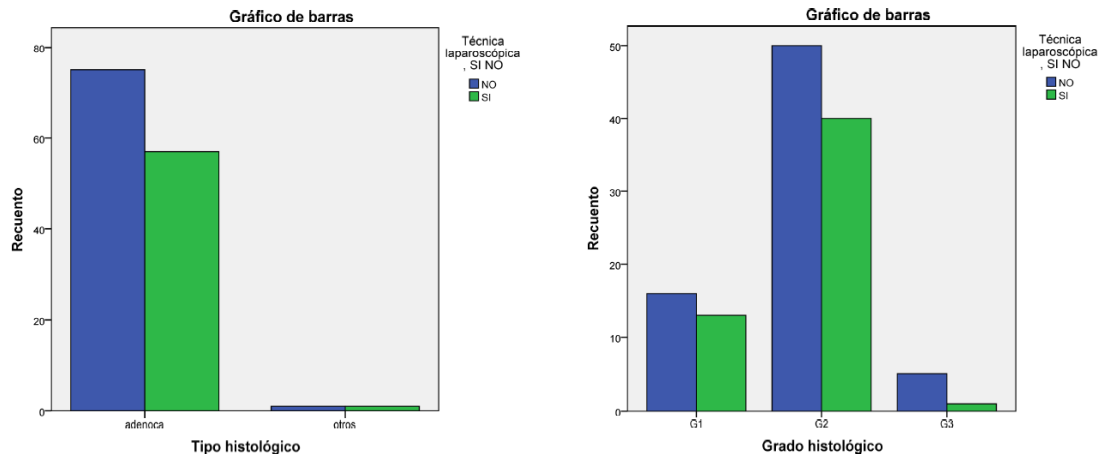
Analizando la misma se observó un total de 17.2% para pacientes clasificados ASA I, un 65.6% para los ASA II, un 15.6% para ASA III y sólo el 1.6% de pacientes ASA IV, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de estudio.



En un total de treinta y seis pacientes (26.9%) se había realizado cirugía abdominal previa, dieciocho en el grupo de la cirugía laparoscópica (suponiendo el 31%) y dieciocho en el grupo de cirugía abierta (el 23.7% de este brazo).



Absolutamente en todos los pacientes se realizó estudio endoscópico con toma de biopsia obligatoria para diagnóstico histológico. Sólo en dos de los casos esta histología resultó diferente de adenocarcinoma, uno en cada brazo.



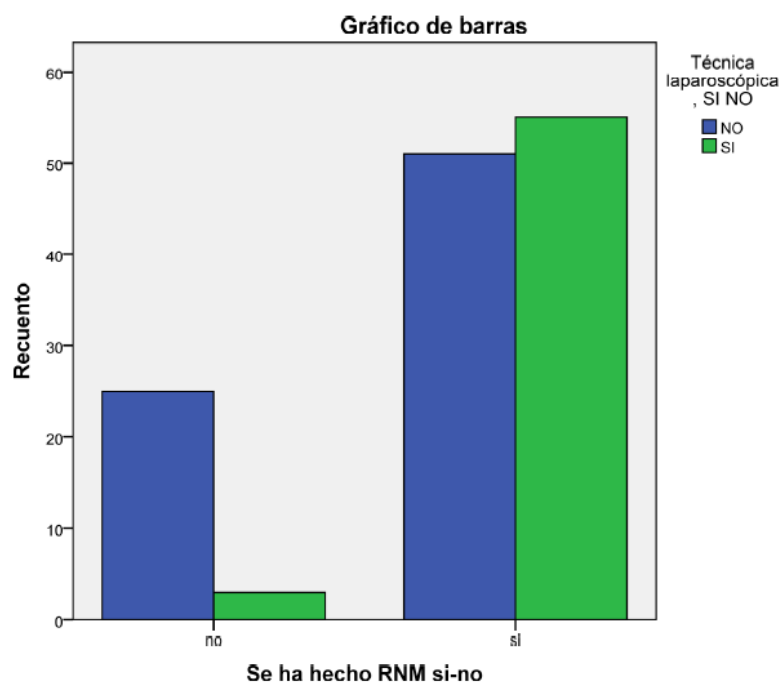
El 23.2% de los pacientes, presentaron un grado histológico bien diferenciado (grado1). Más de dos tercios de los pacientes (72%), correspondían a moderadamente diferenciados, constituyendo así, el grupo restante de peor pronóstico (es decir, aquellos pobremente diferenciados) tan sólo una porción de apenas el 4.8%. Estos datos, que presentaron concordancia con lo ya previamente descrito en la literatura, no resultaron estadísticamente diferentes al compararlos entre ambos grupos.

El 100% de los pacientes fueron estadificados clínica y previamente a la cirugía con Ecografía Endo-Rctal, y/o Tomografía Axial Computarizada y/o Resonancia Magnética Nuclear pélvica.

Se acordó desde el inicio categorizar en consonancia a la prueba más desfavorable siempre y cuando el resultado entre ellas fuera discordante. Resultó anecdótica y no

protocolaria la realización de otra prueba adicional, como PET-TAC, para este mismo fin.

Una de las diferencias estadísticamente significativas observadas entre brazo experimental y su control se objetiva en relación a su estadificación con RMN que resulta más frecuente en pacientes tratados con laparoscopia (94% vs 67%) quizá motivada por la novedad de la introducción de una nueva técnica ($p<0.001$).

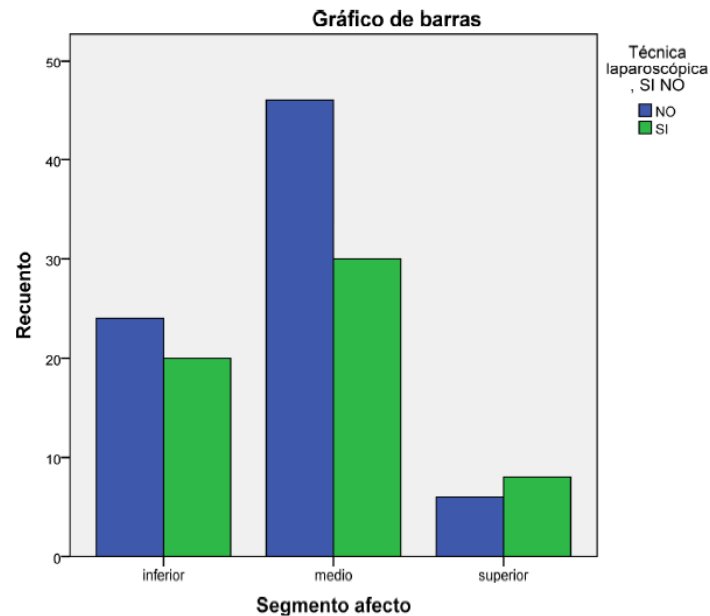


En cuanto a la distancia tumoral con respecto al margen anal, dividiendo clásicamente según los pliegues anatómicos, el trayecto rectal en tres porciones superior, media e inferior, obsérvese como en:

- el 32.8% (34.5% en cirugía laparoscópica *versus* 31.6% en cirugía abierta) de los casos se trata de un tumor de tercio bajo,
- en un 56.7% (51.7% *versus* 60.5%) de tercio medio,

-y sólo el 10.4% (13.8% vs 7.9%), corresponden a tumores de tercio superior.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en dicho aspecto.



Ocho pacientes fueron estadificados T2 (todos obviamente N+) lo que supone un 6.1%.

Ochenta y nueve pacientes (67.4%) resultaron T3, y treinta y cinco pacientes (26.5%)

T4. En el grupo de la cirugía abierta se objetivó un 71.6 % de T3 con respecto a 62.1%

en el brazo experimental, en el cual se estadificaron como T4 el 27.6% *versus* 25.7%.

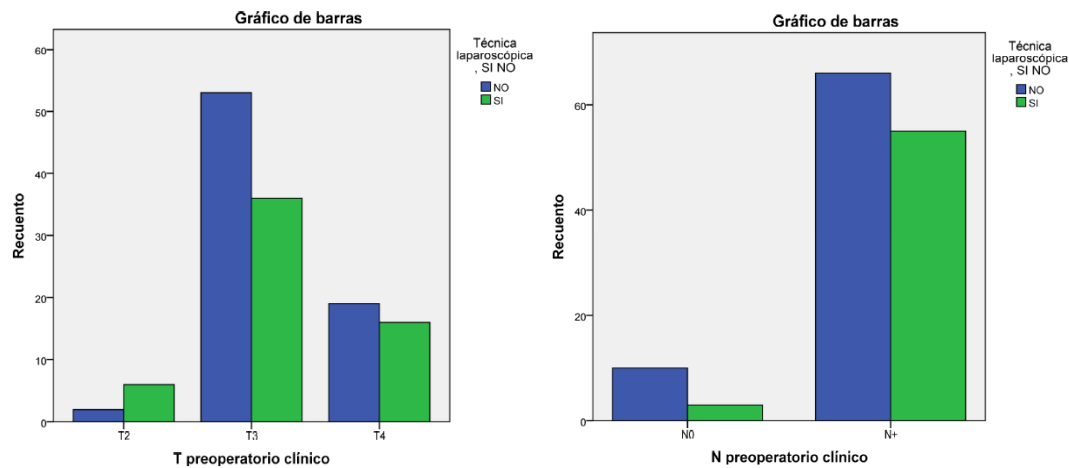
Destacar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

El 90.3% de los pacientes presentaba estadio clínico III (N+), mientras que el 9.7%

restante estadio II (N0). Al comparar ambos grupos se objetivan sólo el 5.2% de

pacientes con ganglios clínicamente negativos en el grupo de laparoscopia, *versus* el

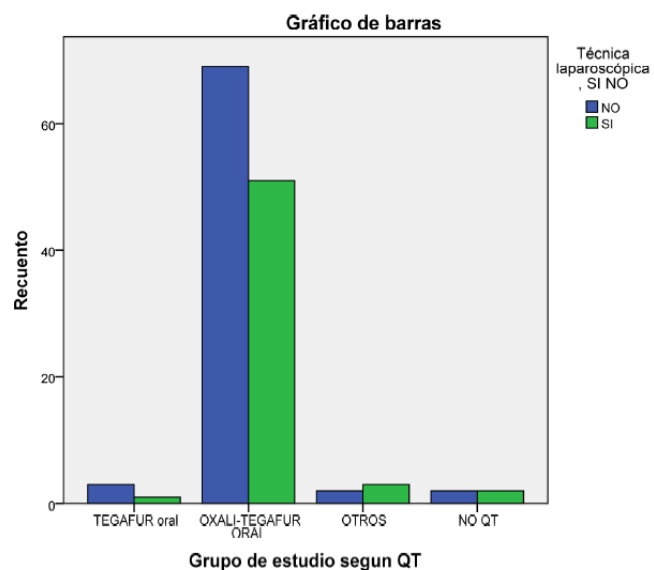
13.2% en el brazo control. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.



4.3 QUIMIO-IRRADIACION PREOPERATORIA

La terapia neoadyuvante inició 30 días antes del curso de irradiación concomitante a Tegafur con dos ciclos del esquema FOLFOX-4.

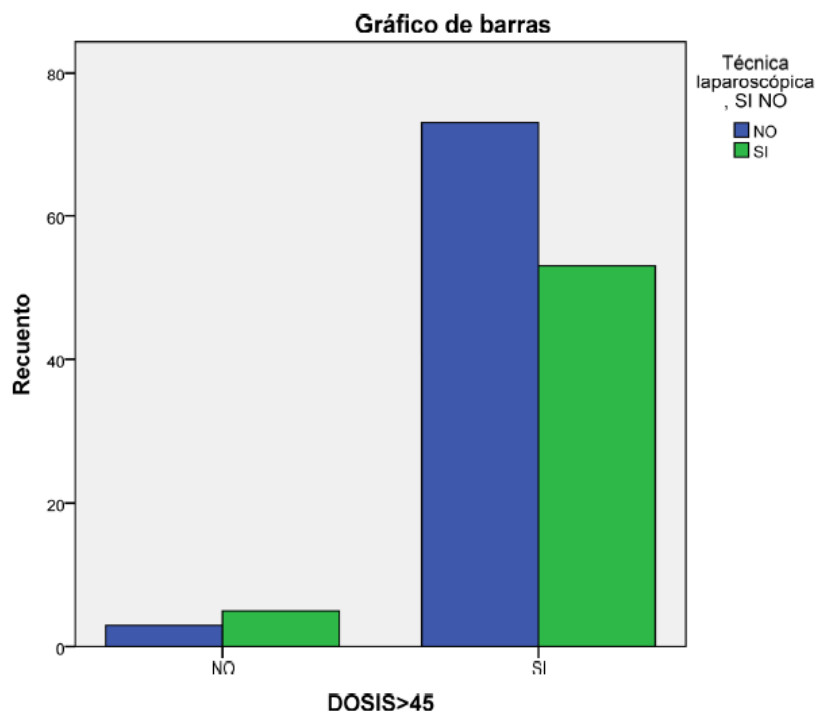
Del total de 133 pacientes analizados, 130 individuos (97%) realizaron dicho tratamiento previo a la quimio-irradiación, lo que resulta un 97.4% en el grupo de cirugía abierta frente al 96.5% en el brazo experimental. La tolerancia fue considerada aceptable en la gran mayoría de pacientes.



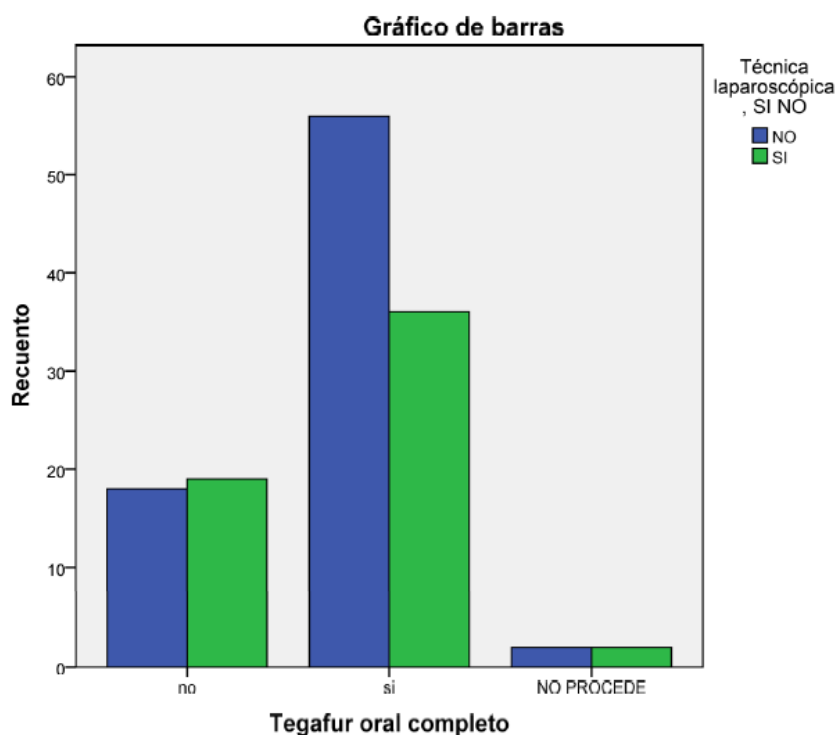
Así posteriormente, se inicia el ciclo de irradiación con radioterapia externa de lunes a viernes consistente en aproximadamente seis semanas de tratamiento, concomitante a la administración diaria (que incluye fines de semana) de Tegafur 1200 mg/día repartidos en tres tomas. La mediana de dosis administrada es de 4900 cGy con fracciones diarias de 180 cGy (rango de dosis 4335-5040 cGy).

Los ocho pacientes que reciben una dosis de radioterapia inferior a la recomendada (al menos 4500 cGy sobre pelvis), lo hacen por toxicidad generalmente gastro-intestinal (o hematológica) severa/muy severa, o por complicaciones tumorales del tipo íleo u obstrucción que requieren una cirugía urgente.

Así, el 94% de los pacientes reciben entre 4500 y 5040 cGy (91.4% en grupo experimental *versus* 96.1% en su brazo control), y un 6% menos de 4500 cGy (8.6% *versus* 3.9%), sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos.

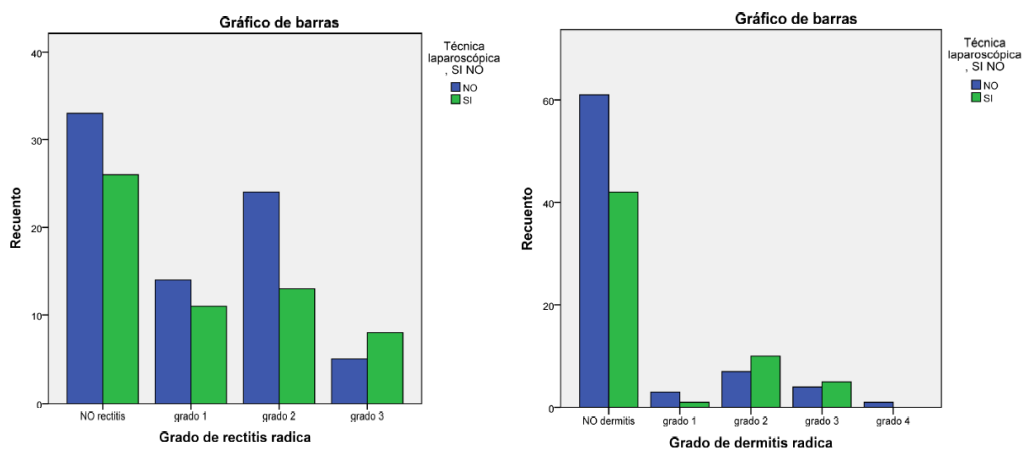


La terapia concomitante a la irradiación basada en Tegafur fue completada íntegramente por un total de 92 pacientes es decir el 69.2%. En el brazo control de cirugía abierta más R.I.O se realizó en el 73.7% de forma completa. En el grupo de pacientes sometidos a terapia experimental con cirugía laparoscópica y *boost* de electrones, el porcentaje fue algo menor, alcanzando el 63.2%. Sin embargo, dicha diferencia no se consideró estadísticamente significativa.



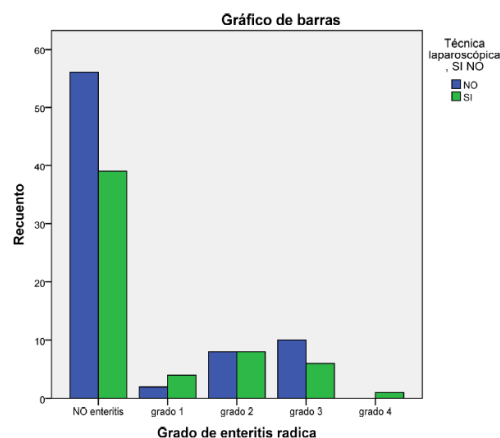
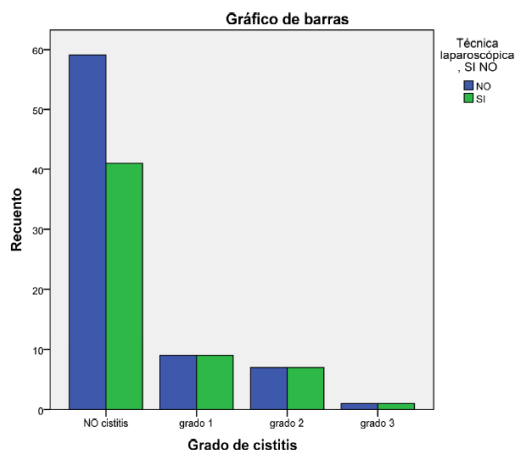
El seguimiento semanal de todos y cada uno de los pacientes durante el ciclo de quimio-irradiación, desvela datos precisos a cerca de la toxicidad conjunta de ambas terapias. Así, evaluando la inflamación dérmica y mucosa así como la del tejido intestinal y vesical, de 0 (como inexistente) a 4 (como aquella severa), se pueden describir los siguientes porcentajes de toxicidad local.

Primeramente, analizando la inflamación de la mucosa rectal observamos que es producida en setenta y cinco pacientes, un 54% (18.7% en grado 1; 27.6% grado 2 y 9.7% grado 3). En el grupo control se detecta en un porcentaje de 56.6% (18.4% en grado 1; 31.6% en grado 2 y 6.6% en grado 3) sin hallar diferencias significativas con respecto al grupo de cirugía laparoscópica, en el cual hay una tasa del 51.2% (19% grado 1; 22.4% grado 2 y 13.8% en grado 3).



En cuanto a dermatitis se refiere, la tasa global es del 23.1%, (3% grado 1, 12.7% grado 2; 6.7% grado 3 y 0.7% grado 4), 22.7% en el brazo experimental (17.2% grado 2 y 8.6% grado 3) *versus* 29.3% en el grupo control (12.1% grado 2 y 1.7% grado 3).

Así mismo, fue evaluada la aparición clínica de cistitis objetivándose en treinta y cuatro pacientes, un 25.4% en términos generales (13.4%, 10.4% y 1.5% para grados 1, 2 y 3). En el grupo control su incidencia se estableció en el 22.4% de los individuos reclutados, mientras que en el grupo laparoscópico en un 29.3%. En grado 1, 11.8% *versus* 15.5%; 9.2% *versus* 12.1% en grado 2, y en grado 3, 1.3% *versus* 1.7% respectivamente.



La resolución de dicha toxicidad hasta ahora descrita, fue tratada sintomáticamente, sin tener que lamentar apenas pérdidas a causa de la misma. Habitualmente bastó con tratamientos anti-inflamatorio, o corticoideo (tópico u oral), y en ocasiones antibiótico de amplio espectro para que la clínica revirtiese, en los pocos casos en los que no lo hizo de forma espontánea.

Finalmente, comentar la toxicidad intestinal, aquella más importante y potencialmente grave, y que fue la causa fundamental de las suspensiones tanto transitorias como definitivas del tratamiento radioterápico con quimioterapia oral asociada.

Así, cuadro de enteritis como tal fue descrito en treinta y nueve pacientes, un 29.1%, aunque sólo en el 12.6% fue documentado como grave.

En el grupo de control la enteritis severa alcanza la cifra de 13.2%, mientras que el brazo experimental sólo llega al 12%. Cuadros de intensidad moderada se describen en un 10.5% versus 13.8%, y clínica leve autolimitada en el 2.6% frente 6.9% respectivamente. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

4.4 CIRUGÍA, RADICALIDAD Y MORBILIDAD

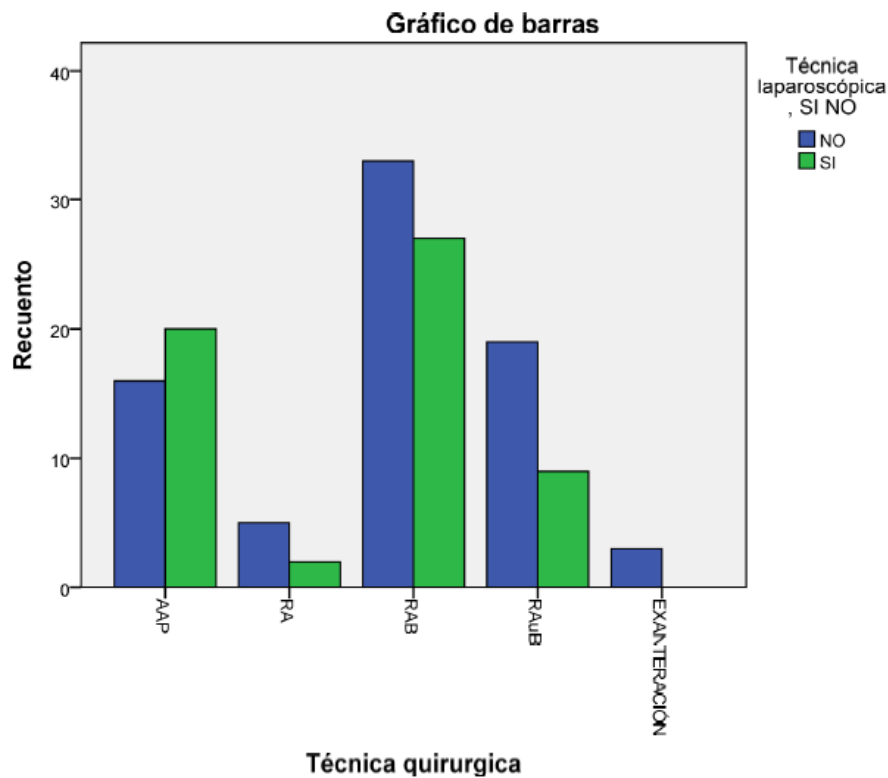
El total de los 134 pacientes realizó tratamiento quirúrgico y durante el mismo acto, la sobreimpresión de electrones sobre el área presacra. De ellos, en 76 ocasiones dicha cirugía fue realizada por vía laparotómica abierta convencional, mientras que en 58 individuos se eligió la vía laparoscópica para el acceso a la cavidad pélvica.

Sólo se objetivó un caso (descrito en el grupo experimental) de progresión de la enfermedad a distancia en el periodo transcurrido desde la neoadyuvancia hasta la cirugía.

El protocolo no estableció de inicio la técnica quirúrgica a emplear, con preservación o no de la función esfinteriana; únicamente fue considerado en este aspecto el criterio quirúrgico normalmente discutido en sesión interna, del Servicio de Cirugía General implicado (participaron un total de tres servicios diferentes), exigiéndose en todos los casos de entrada la adecuada resecabilidad oncológica.

Tampoco se penalizó la conversión de una técnica a otra menos conservadora en pleno procedimiento si el cirujano responsable -siempre se contó con la presencia de un especialista *senior*- por propio criterio asumía dicha decisión. La tasa global de reconversiones a cirugía abierta supuso un 7.9%, una cifra asumible y acorde con las series descritas en la literatura más moderna sobre cirugía laparoscópica.

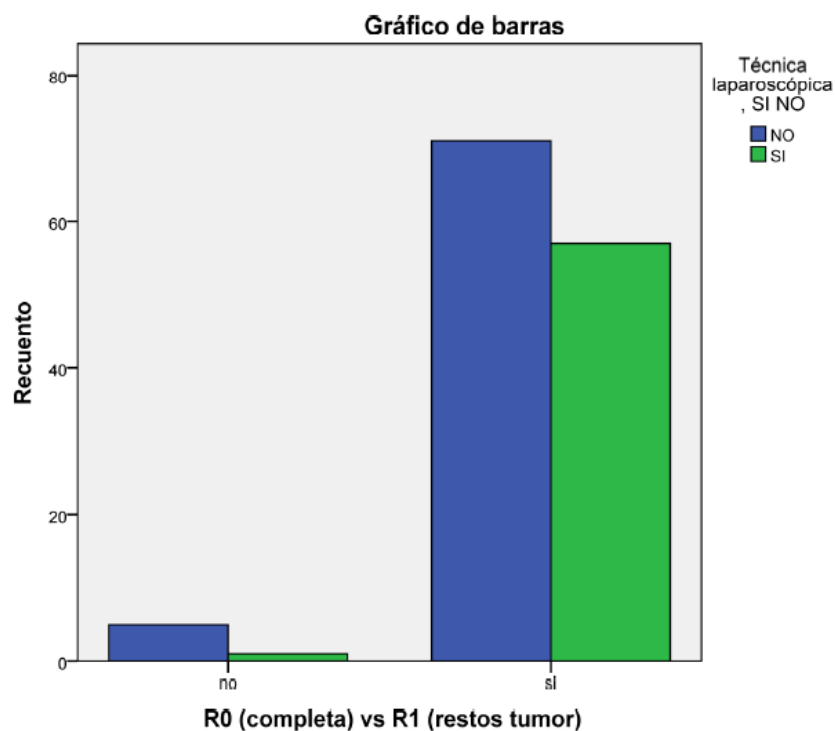
De esta forma a un 26.9%, se les realizó una amputación abdomino-perineal, (lo que supone el 21% en grupo de la cirugía abierta y 34.5% en el de la cirugía laparoscópica). La resección anterior, baja o ultra-baja fue realizada a un 70.9% de los pacientes (6.6 %, 43.4%, 25% en grupo de la cirugía abierta y 3.4%, 46.6% y 15.5% en el de la cirugía laparoscópica respectivamente). Por último, señalar que en tres de los pacientes (2.2%) se requirió la realización de una exenteración pélvica, y ninguno de dichos procedimientos se planificó con laparoscopia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



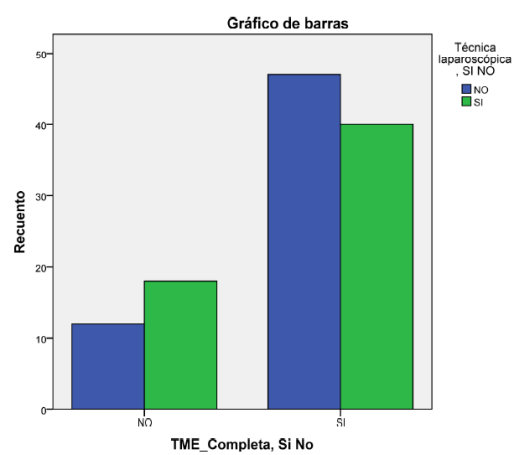
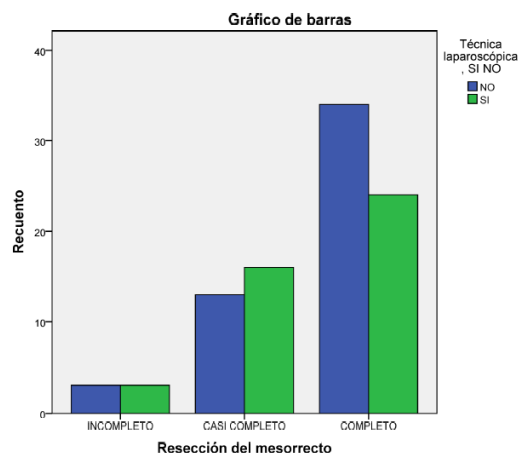
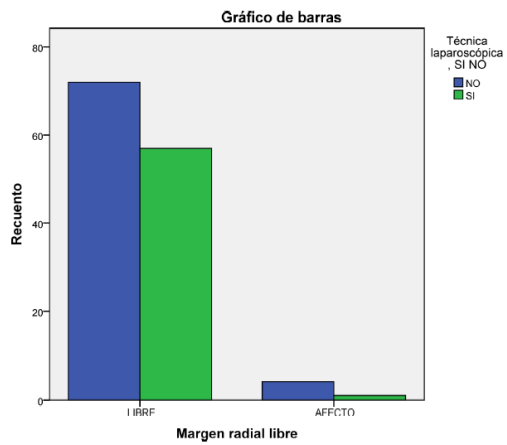
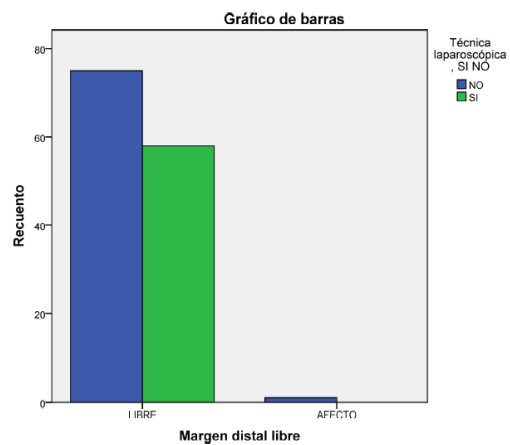
Por consiguiente, la preservación del esfínter anal pudo conservarse en ochenta y ocho pacientes, el 65.7% de los casos, realizándose colostomía de descarga transitoria en ochenta y cuatro pacientes (62.7%), mientras que hubo cuatro de ellos que siquiera la precisaron para recuperar el tránsito (dos en cada brazo del estudio). Destacar, que las

tasas fueron muy similares en ambos brazos: 67.1% en el grupo control y 63.7% en grupo experimental.

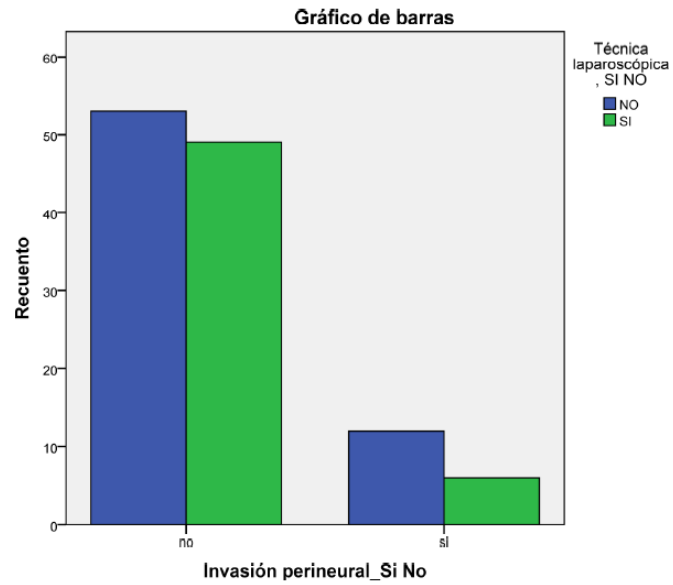
Tras la minuciosa revisión histo-patológica de las piezas quirúrgicas que se requirió para este estudio, se pudo objetivar que una resección completa (R0) en el 95.5% de los casos, destacando una cifra ligeramente superior de 98.3% *versus* 93.4% a favor del grupo de la cirugía laparoscópica, eso sí, sin objetivar significación estadística. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la integridad de la resección del mesorrecto: completo o casi completo en el 94% de los pacientes intervenidos por laparoscopia frente a 93% en aquellos del brazo control.



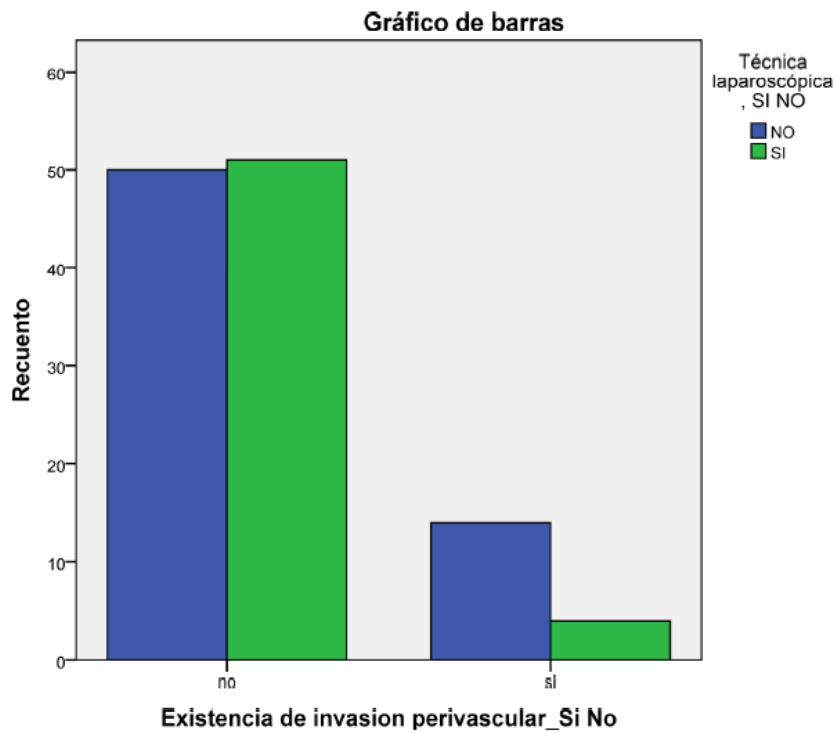
Así, sólo hubo que lamentar restos de tumor en una sola pieza del brazo experimental (por borde afecto del margen radial), frente a cinco en el brazo control (cuatro casos de borde radial afecto, y un caso de borde afecto distal).



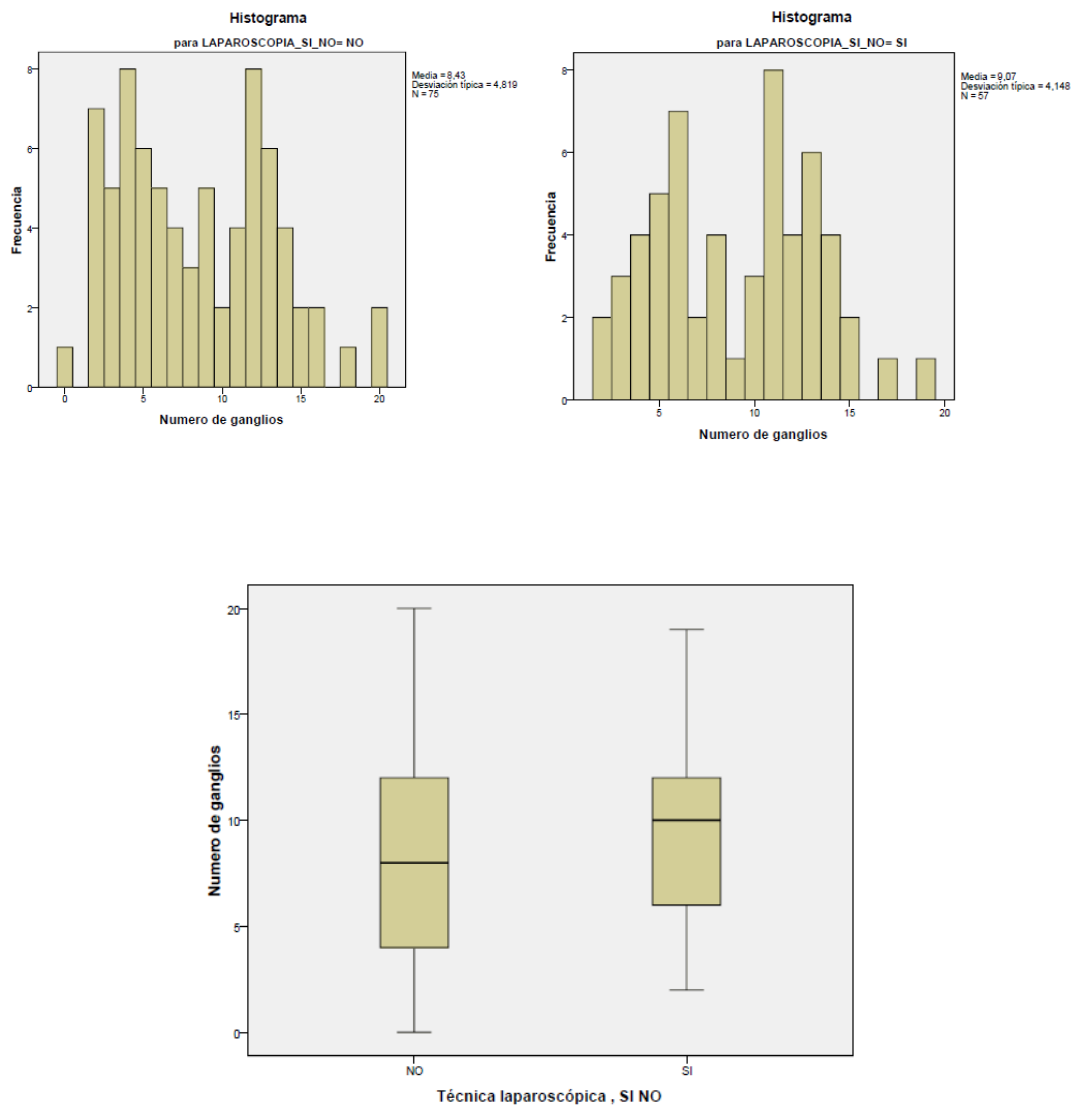
La invasión afectación perineural en la pieza fue objetivada en 18 pacientes (15%), un 10.9% en el grupo experimental, frente a un 18.5% en el brazo control sin encontrarse significación estadística.



Sin embargo, en cuanto al fenómeno de invasión perivascular con una tasa global del 15.1%, las diferencias objetivadas fueron, esta vez sí, estadísticamente significativas: 7.3% frente a 21.9% respectivamente ($p=0.027$).

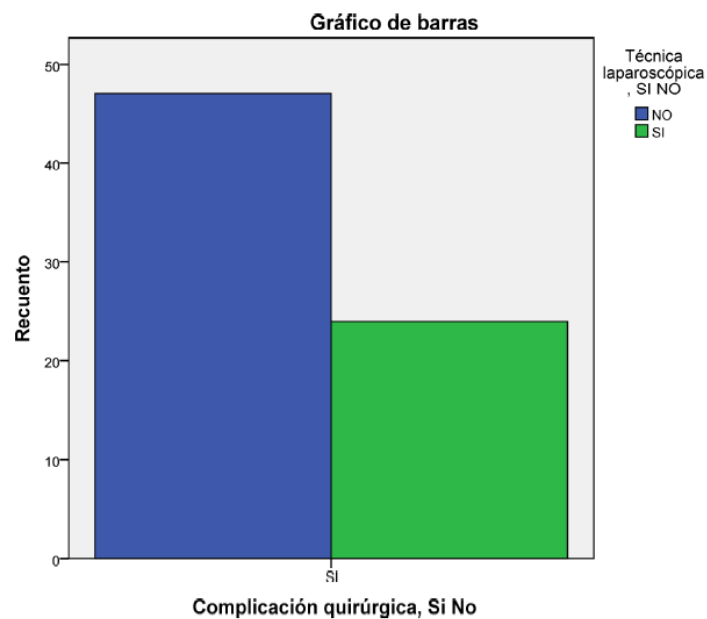


Mención especial merece el número de ganglios hallados en el mesorrecto. Si bien la mediana entre ambos grupos no ofrece diferencias estadísticamente significativas, lo cual es un hecho destacable de por sí, en el grupo de cirugía laparoscópica ésta se estima en 10 frente a 8 ganglios para el grupo de cirugía por laparotomía.

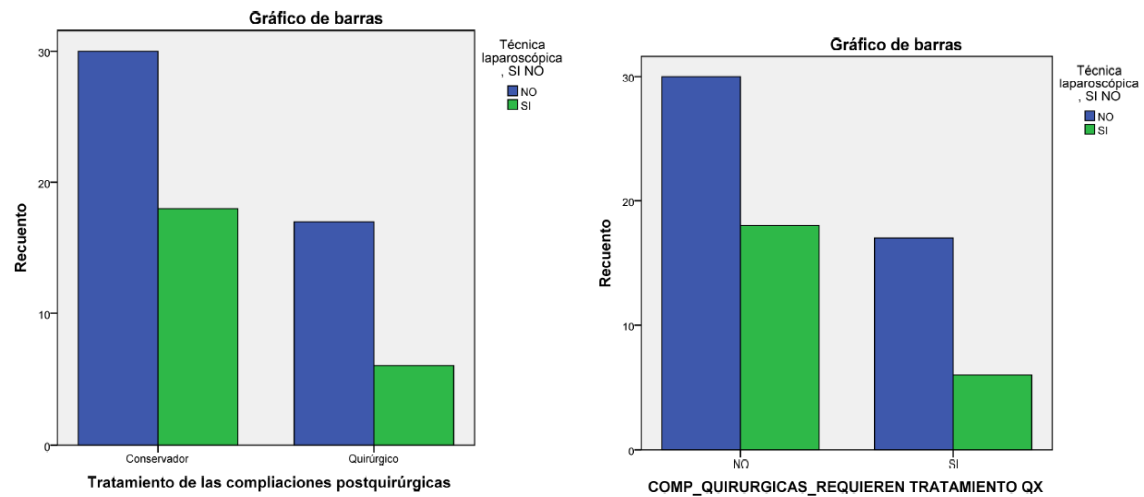


En cuanto a las complicaciones se refiere, tras interpretar los resultados podemos extraer conclusiones particularmente interesantes.

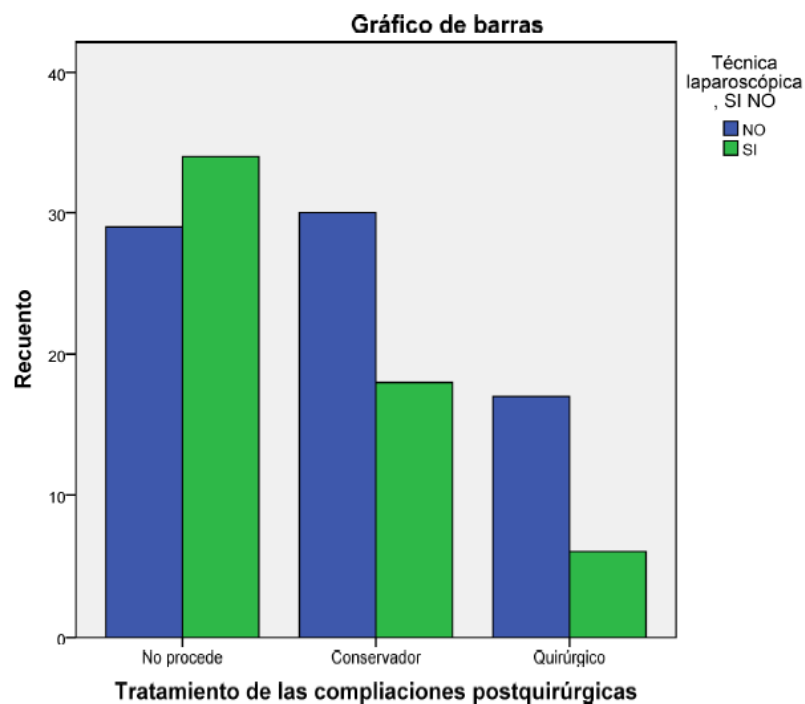
A nivel global se ha obtenido un porcentaje de complicaciones mayores o graves (que en gran parte de los casos requirieron reingreso y/o reintervención) del 17.2% del grupo total analizado, lo que supone un 82.8% restante de pacientes sin incidencias de este tipo que hubiera que lamentar, o con mínima sintomatología resuelta de manera conservadora.



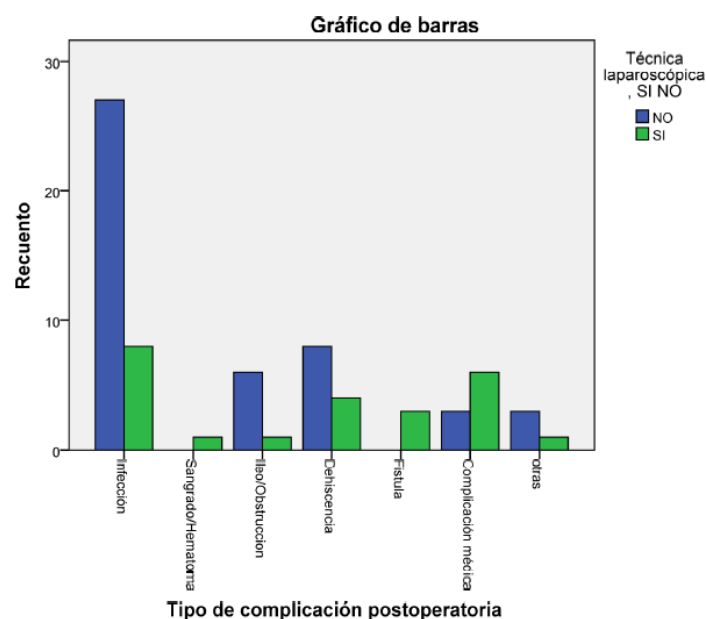
Deshojando estas cifras, se aprecia una diferencia llamativa entre ambos grupos y que resulta estadísticamente significativa ($p=0.042$): mientras que en el grupo de cirugía abierta se apreció una cifra del 22.4%, en el brazo experimental solamente se registraron un 10.3% de estos eventos graves no deseables tras la cirugía, lo que supone un 89.7% de los pacientes intervenidos por vía laparoscópica de libre de éstos.



Volviendo a la visión más general, si nos centramos en las complicaciones quirúrgicas de cualquier índole (desde muy leves o banales, a aquellas de mayor seriedad) las cifras también alcanzan nuevamente significación estadística ($p=0.019$). La incidencia es del 53%: 41.4% para el brazo de la cirugía laparoscópica *versus* 61.8% para el grupo control.

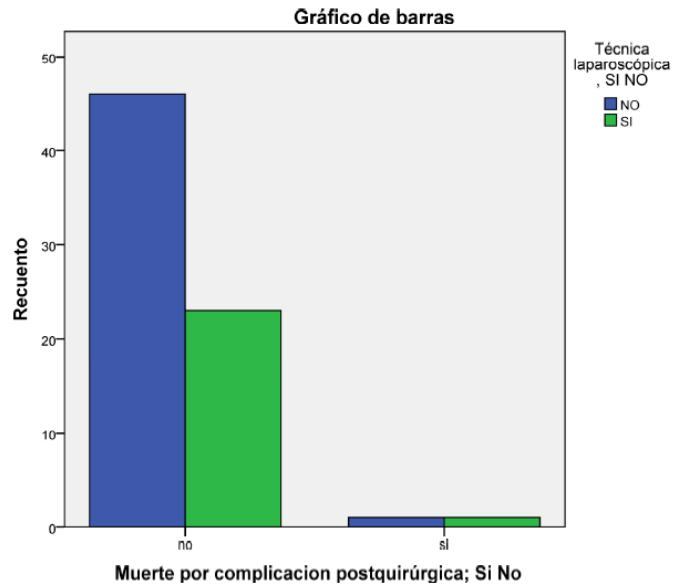


La infección o fiebre post-cirugía parece ser el evento más común (49.3%), seguido de la dehiscencia de sutura en anastomosis (16.9%); se observaron también cuadros clínico-quirúrgicos de íleo u obstrucción (9.9%) producidos mayoritariamente en el grupo control. Además se describieron otro tipo de complicaciones, tales como fístulas, sangrado o hematoma, o bien complicaciones médicas, en un 12.6% de los casos. Señalar que las diferencias globales entre grupos resultaron estadísticamente significativas ($p=0.017$).

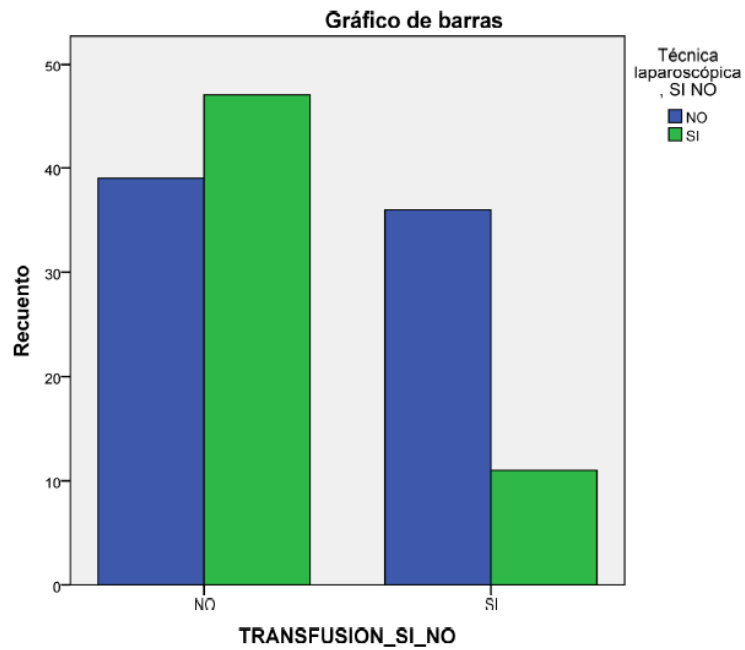


Si nos centramos en las complicaciones infecciosas, aunque no se alcanza la significación estadística, sí se observa dicha tendencia ($p=0.055$): 33.3% para el grupo de cirugía laparoscópica *versus* 57.4% en el brazo control.

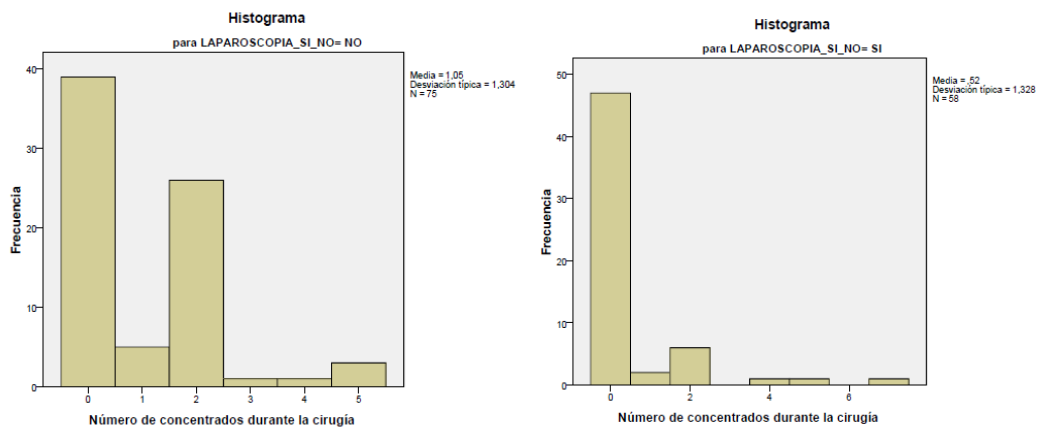
Sólo se registraron dos muertes relacionadas con las complicaciones, una en cada brazo del estudio, lo que supone un porcentaje global del 2.8%.

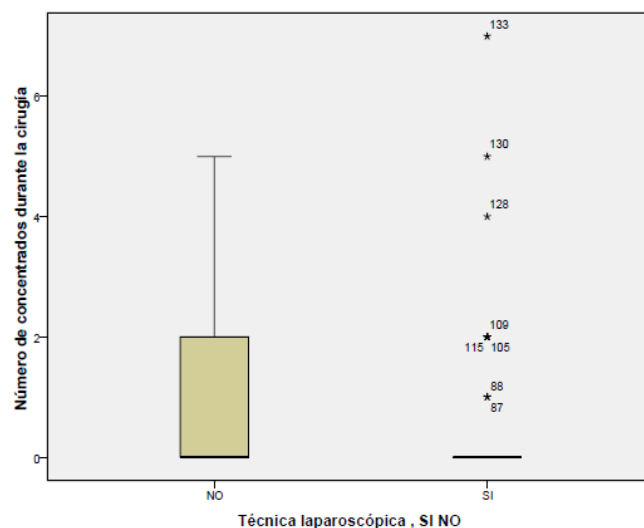


Con respecto al número de concentrados de hematíes requeridos en la cirugía, un total de 47 pacientes fueron transfundidos (35.3%). Cabe destacar que se observan diferencias significativas ($p=0.01$) entre el grupo de cirugía abierta clásica, precisándose una mediana de 1.05 concentrados, con 36 pacientes (48%) trasfundidos, mientras en el grupo experimental a estudio, se requirió una mediana de 0.52 concentrados por paciente, contabilizándose en este brazo sólo 11 pacientes (19%) a los cuales se vio preciso transfundir.



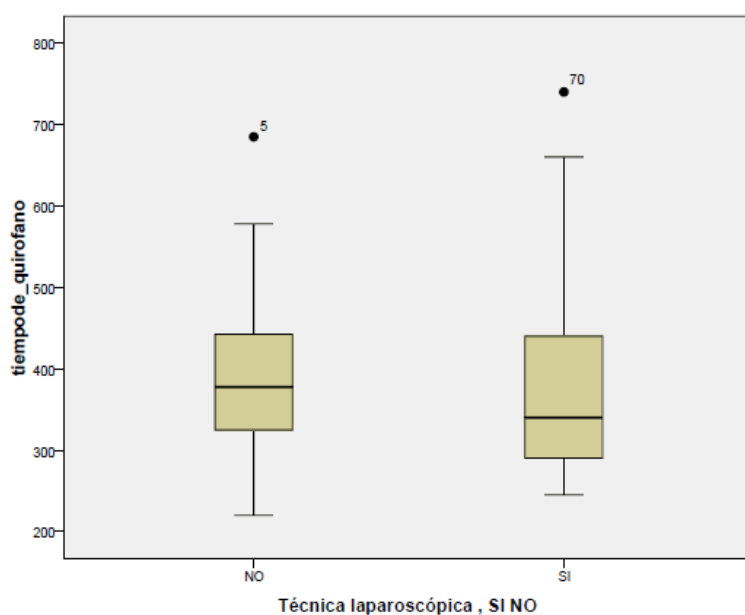
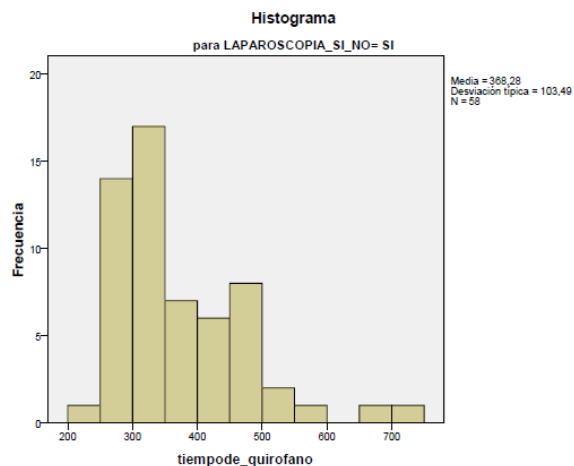
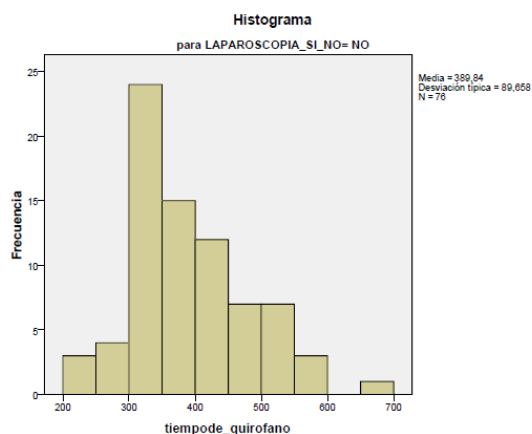
Se debe señalar además, que el número de pacientes que necesitaron más de dos concentrados fue de ocho (6.6%) y seis (5.1%) respectivamente.



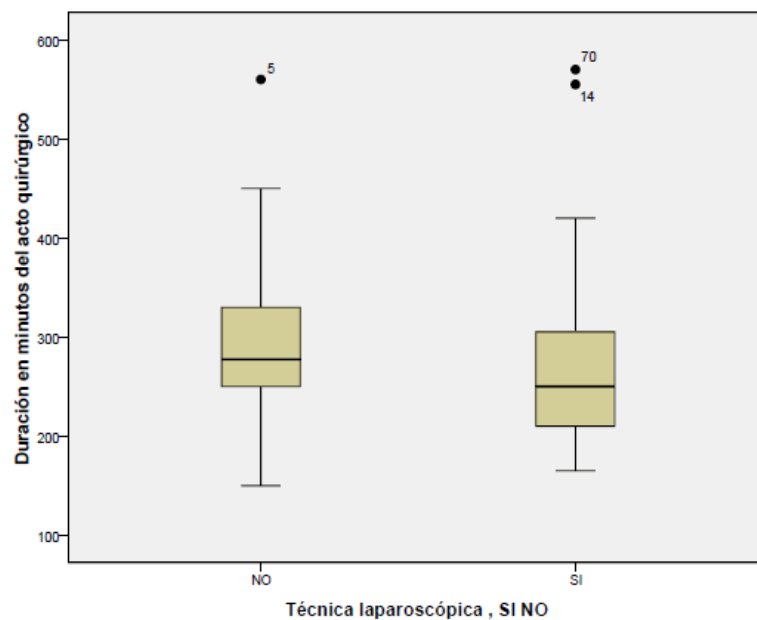
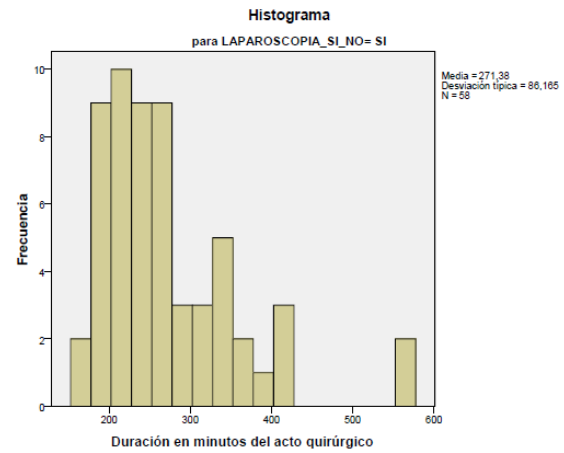
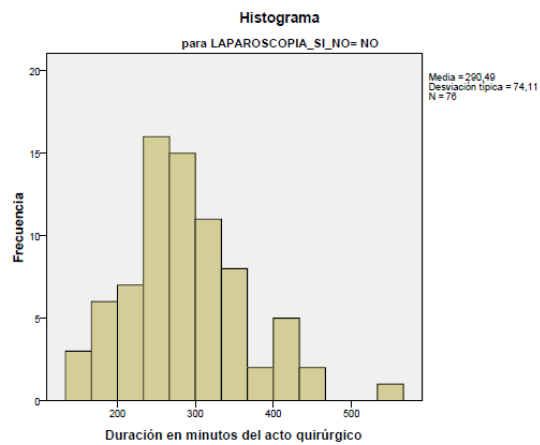


La mediana de minutos del tiempo estimado de quirófano utilizado, fue de 368 minutos (IR=245-270) en el grupo de cirugía laparoscópica junto con aplicación de R.I.O. En el grupo control sin embargo, se observó una mediana de 390 minutos (IR= 220-685). Estas cifras incluyen en todos los casos el traslado del paciente desde el quirófano ubicado en el propio Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, hasta la Unidad de Radioterapia correspondiente.

Señalar que dicho transporte fue siempre efectuado por el equipo médico radioquirúrgico, procediéndose en todos los casos a la monitorización del paciente y supervisión por parte de un especialista, o varios, del Servicio de Anestesiología y Reanimación de dicho centro, contando además con sistemas de reanimación cardio-pulmonar *in situ* para su utilización en caso de ser necesario.

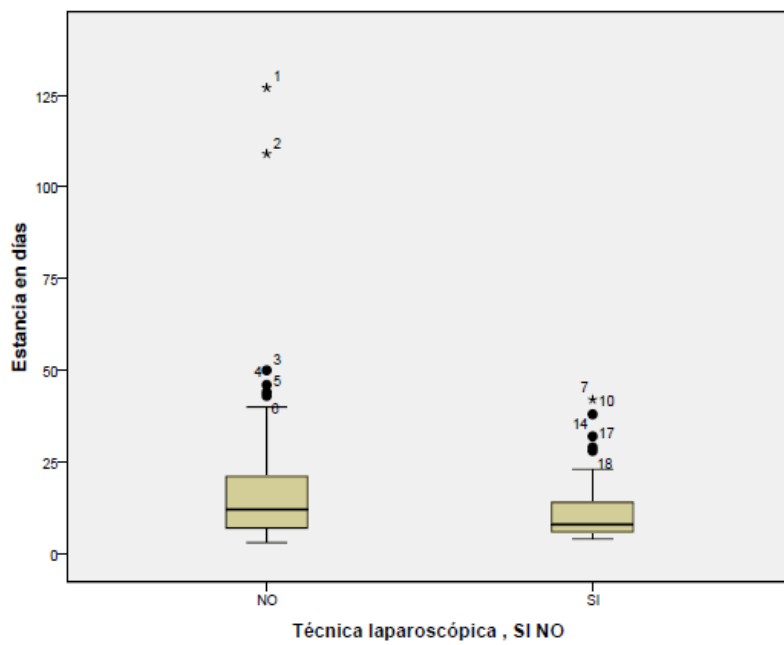
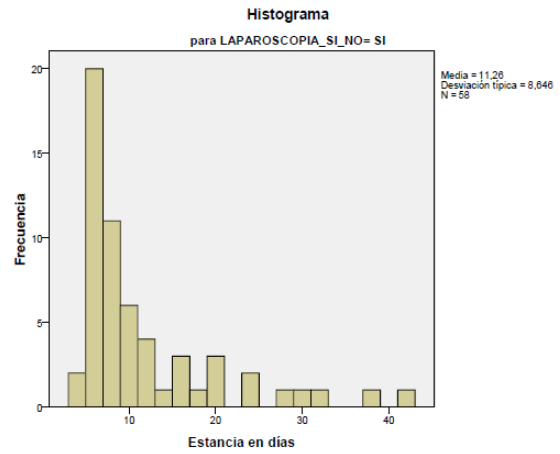
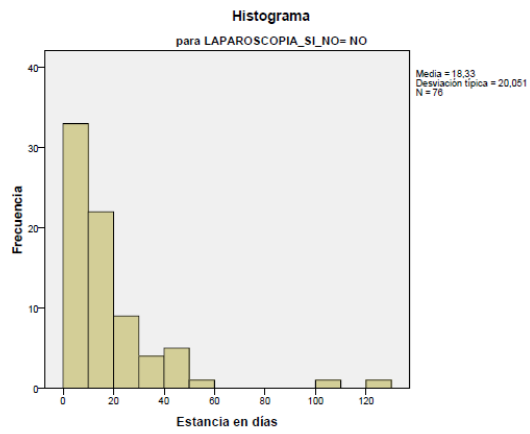


Como reflejan las gráficas añadidas a continuación, también ha sido analizado exclusivamente la duración del acto quirúrgico como tal, sin observarse asimismo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: en el brazo de cirugía abierta la mediana de duración se estima en 290.49 minutos, mientras que en el grupo experimental de cirugía laparoscópica ésta desciende a 271.38 minutos.



La estancia media objetivada fue de 18 días para los pacientes del grupo control (rango de 3-127), mientras que en el brazo experimental resultó de 11 días (rango de 4-42).

Recaltar que dicha diferencia entre medianas es estadísticamente significativa para nuestra muestra ($p=0.007$).



4.5 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

El total de los pacientes participantes realizaron el tratamiento intraoperatorio de radioterapia con electrones de alta energía aplicado sobre la zona presacra.

No hubo motivo alguno que contraindicara este tipo de tratamiento durante la intervención, si bien en un único paciente hubo problemas técnicos en relación con la calidad del haz de irradiación emitido, sin que se pudiera determinar dosimétricamente la cantidad real recibida, que se supuso inferior a la habitual.

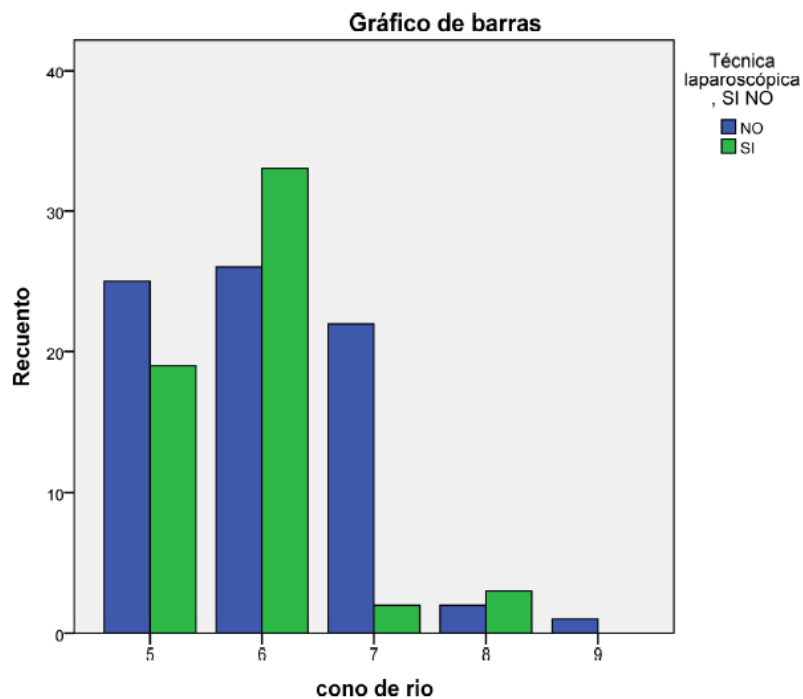
Por estricto protocolo se registraron la seguridad del transporte, la posición, tamaño y bisel del aplicador, el giro de *gantry* si lo hubiese, la energía de los electrones utilizada, la dosis prescrita y las unidades de monitor necesarias para administrarla.

Cada individuo fue monitorizado y supervisado en todo momento por los Servicios de Anestesiología y Cirugía General de nuestra institución, y cabe destacar que no hubo que suspender ningún procedimiento por inestabilidad clínica o hemodinámica de ningún paciente, ni se registró incidencia alguna en relación a ello.

Se realizaron medidas de conformación cuando fue necesario con materiales de alta de densidad de absorción, y se mantuvieron fuera del campo, estructuras de riesgo tales como los uréteres, asas intestinales, y muñón rectal en los casos de resección anterior.

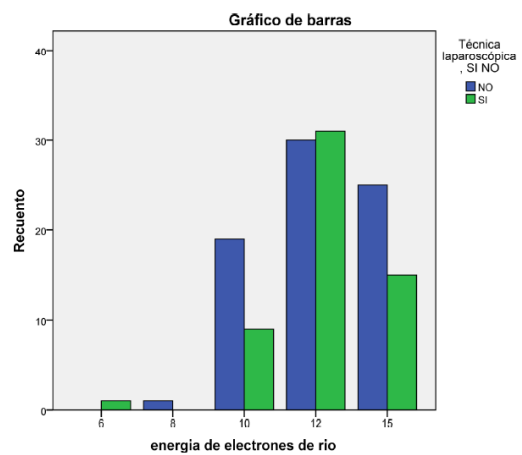
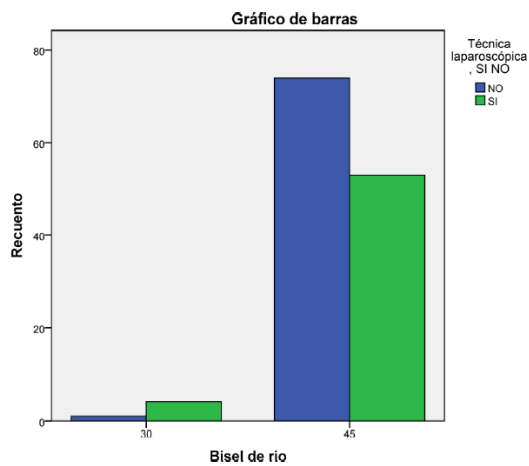
En la mayor parte de las ocasiones, se utilizaron aplicadores bien de 5 cm de diámetro, (31.1%, 32.9% en el grupo de cirugía abierta *versus* 33.3% en el brazo de laparoscopia) o de 6 cm (44.4%, 34.2% *versus* 57.9% respectivamente). En los pacientes restantes,

generalmente en mujeres donde la pelvis es de mayor tamaño, fue necesario usar conos de 7 cm (18%: 28.9% *versus* 3.5%), 8 cm (3.8%: 2,6% *versus* 5,3%) y hasta de 9 cm en un paciente del brazo de cirugía abierta. Señalar así, que la diferencia hallada en el diámetro de dichos conos resultó estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.02$).

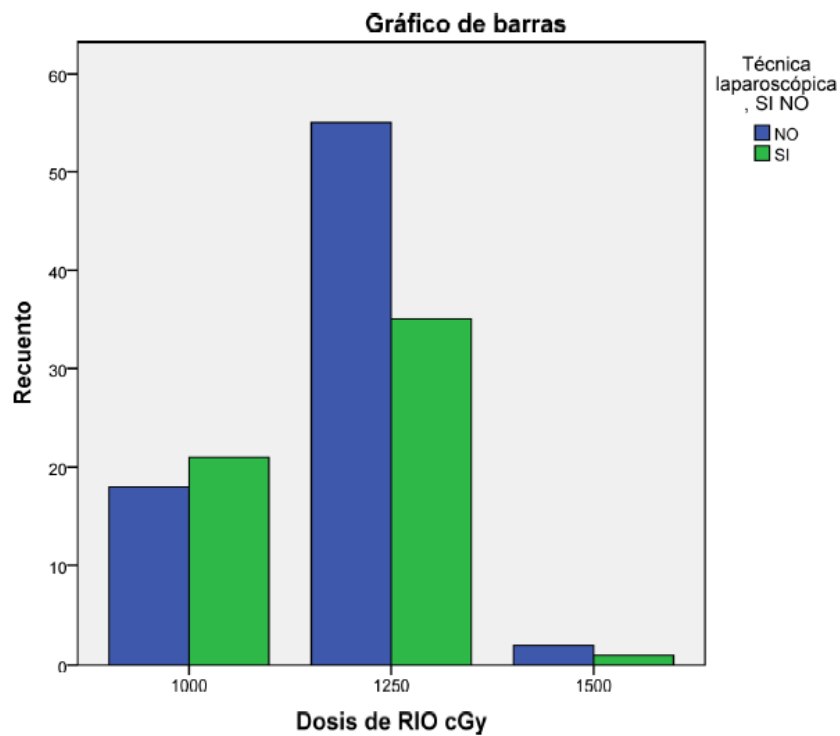


Dichos aplicadores precisaron de biseles con un ángulo de 45° en un 96.2% de los casos, para cubrir correctamente el espacio presacro. Tanto en este como en el resto de parámetros que a continuación se exponen, no se observaron diferencias significativas.

La energía de los electrones fue bastante variable para cada caso dependiendo de la profundidad que se pretendiera alcanzar, usándose solamente en un caso, 0.8%, electrones de baja energía (6 *MeV*); en un 21.4% se usaron electrones de 10 *MeV*; en un 46.6% de 12 *MeV*, constituyendo ésta la más frecuentemente repetida, y por último en un 30.5% se precisaron de 15 *MeV*.

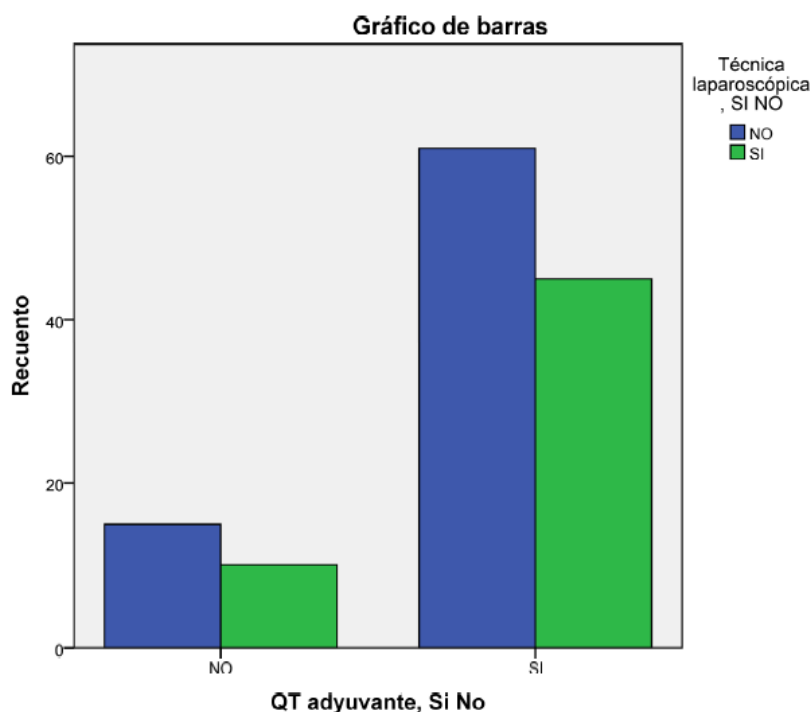


La dosis habitual para casos en los que se objetivó respuesta macroscópica fue de 1000 cGy (29.5%). Si se presumía sospecha de enfermedad microscópica, 1250 cGy (68.2%), reservándose la dosis de 1500 cGy (2.3%) para la enfermedad macroscópica. Dosis mayores de éstas, no se recomendaron por incremento del riesgo de toxicidad (plexopatía).



4.6 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

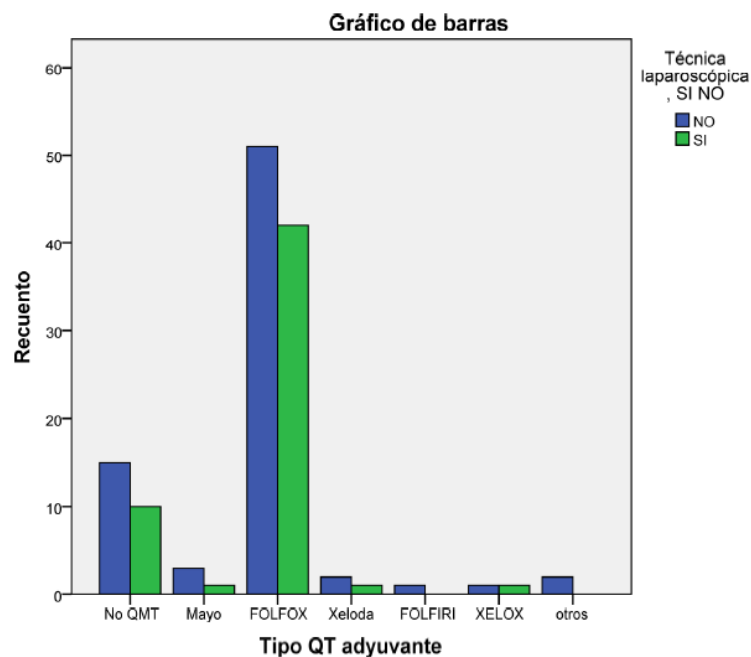
El 80.9% de los pacientes recibieron un esquema u otro de quimioterapia adyuvante. Estratificando por grupos, el 80.3% efectuó dicho tratamiento en el brazo control *versus* un 81.8% en el grupo experimental, sin encontrarse obviamente diferencias estadísticamente significativas.



El patrón más comúnmente repetido fue la realización de terapia citostática basada en el esquema FOLFOX-4 (administración intravenosa *en bolo* de Oxaliplatino, Leucovorín y 5-Fluoracilo, y a continuación infusión continua de 5-Fluoracilo) con un porcentaje de 71.6%: 68% y 76.4% para grupos control y experimental respectivamente.

El segundo en frecuencia pero a gran distancia, fue el esquema popularizado por la *Clínica Mayo* (5-FU 425 mg/m² y Leucovorín 20 mg/m² *en bolo* los días 1–5, repetido cada 21 días) con una tasa de administración total del 3.1% variando entre ambos brazos del 4% al 1.8%.

Protocolos como el de Xeloda (2.3%), Folfiri (0.8%), u otros (1.5%) resultaron puramente anecdóticos.

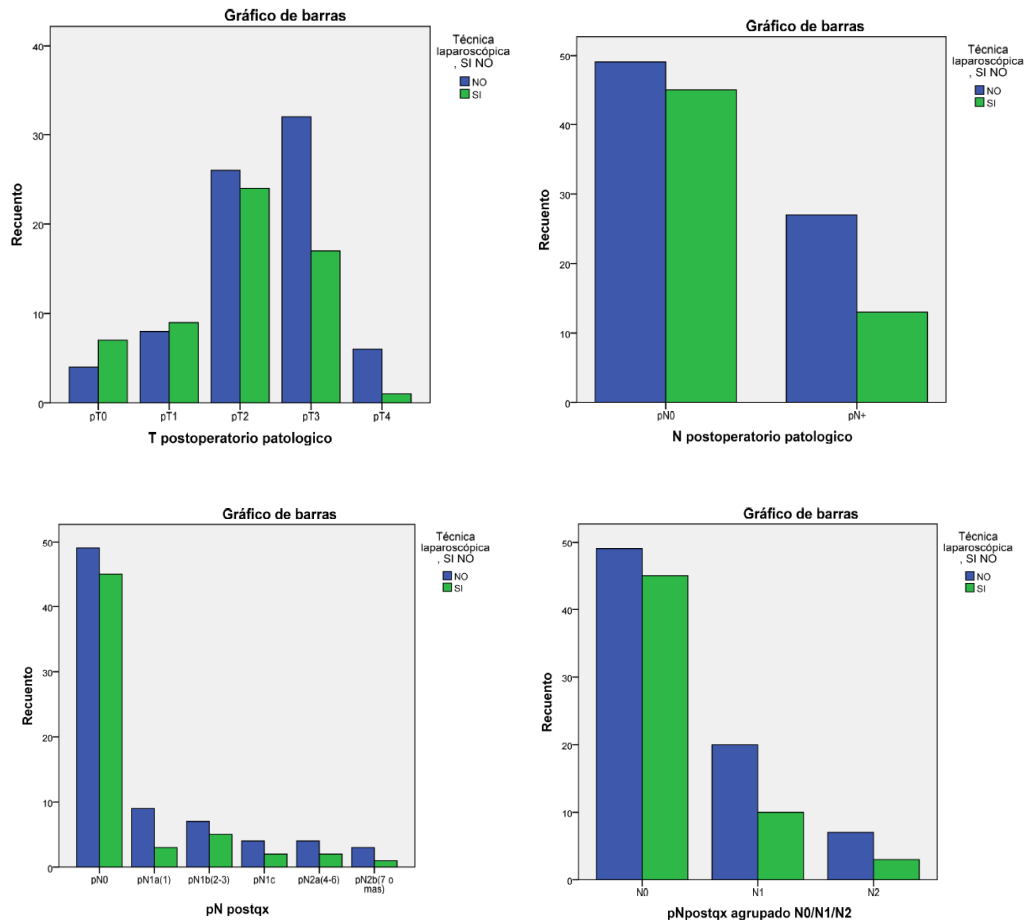


En cuanto al número de ciclos realizados, 8 es la cifra más repetida: 52% para el grupo de cirugía abierta *versus* 69.8% para el brazo de laparoscopia. Estas diferencias descritas no resultaron estadísticamente significativas.

Las razones por las cuales algunos pacientes no realizaron el tratamiento adyuvante fueron registradas para cada caso de forma individualizada: comorbilidad severa, precario estado general del paciente, complicaciones en el tratamiento neoadyuvante, reacciones anafilácticas, rechazo del propio paciente o por criterio clínico del oncólogo médico especialista.

4.7 ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

Los resultados de la estadificación patológica se resumen en las siguientes gráficas:



En siete pacientes (5.2%) del total se objetivó residuo tumoral *ypT4*, un 7.9% en el brazo de cirugía abierta, mientras que sólo hubo un caso como tal descrito en el grupo experimental (1.7%).

En cuarenta y nueve pacientes (36.6%) de la muestra completa, el residuo tumoral observado fue clasificado como *ypT3*: 42.1% en el grupo control frente al 29.3% del grupo experimental.

El residuo *ypT2* fue descrito en cincuenta individuos, lo que supone un 37.3% del total. Se observó en el 34.2% del grupo de cirugía abierta *versus* el 41.4% del grupo de cirugía laparoscópica.

El residuo tumoral mínimo clasificado como *ypT1* fue descrito en el 12.7% (esto es en diecisiete) de los pacientes estudiados: en este caso se objetivaron porcentajes del 10.5% y 15.5% para las cohortes de cirugía abierta y laparoscópica respectivamente.

Finalmente, la inexistencia de residuo de células malignas (*ypT0*) viene tasada en el 8.2% de la muestra, once pacientes. La diferencia entre ambos grupos no resultó estadísticamente significativa: control 5.3% *versus* experimental 12.1%,

Por otro lado fue descrito también la presencia o ausencia de afectación ganglionar tras la realización de neoadyuvancia. Tras el examen histopatológico de los especímenes, se concluyó con el hallazgo de tejido tumoral en cuarenta pacientes (29.9%), mientras que en noventa y cuatro individuos (70.1%) no se lograron objetivar más que rasgos inespecíficos o reactivos en el tejido ganglionar analizado.

En este punto cabe recordar que el estadio pre-tratamiento se estableció en el 90.3% de la muestra como clínicamente *N+* (86.8% *versus* 94.8% para los grupos de cirugía abierta y laparoscópica, respectivamente).

Analizando dichos resultados por grupos, se puede observar como en aquel de cirugía abierta clásica se observa un 35.5% de afectación residual ganglionar frente a un 64.5%

restante de ausencia tumoral en este tejido. Y en el otro brazo de estudio, en el que se practica cirugía laparoscópica, los hallazgos se resumen en un 22.4% de afectación de los ganglios linfáticos regionales al microscopio ($ypN+$), en contra de un 77.6% en el cual permanecen libres de células neoplásicas ($ypN0$). A pesar de que no existe significación estadística ($p=0.1$), conviene destacar que existe más respuesta ganglionar en el grupo experimental pese a que el estadio clínico era más desfavorable.

4.8 CUANTIFICACIÓN PATOLÓGICA DE LA RESPUESTA

El grado de regresión tumoral (*TRG*, *Tumor Regression Grade*), fue asimismo evaluado y categorizado desde cero (valor de nula regresión) a cuatro (valor de regresión completa) en el total de la población a estudio, y comparado entre ambos brazos.

La tasa general de la serie muestra únicamente dos pacientes (1.4%) con nula regresión objetivada (ambos formaban parte del grupo de cirugía abierta).

Entre los pacientes con *TRG* evaluado como grado 1 (leve regresión tumoral) se encuentran dieciocho individuos (13.6% de la muestra total): catorce (18.9%) son del grupo de control y solamente cuatro (6.9%) del grupo de cirugía laparoscópica más radioterapia intraoperatoria.

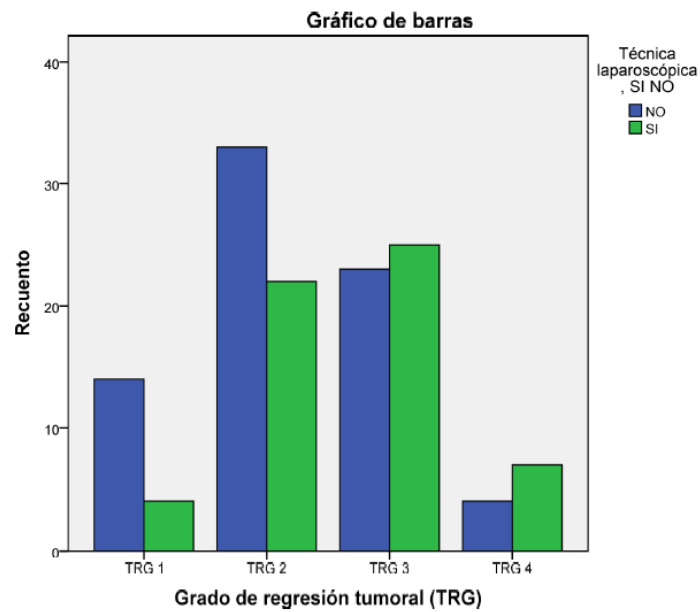
En el grupo categorizado como *TRG* grado 2 (regresión moderada), se observan sin embargo cifras más elevadas, cincuenta y cinco pacientes, lo cual supone el 41.7% de la serie total, y más igualadas con respecto a los grupos: 44.62% y 37.9% respectivamente.

En la categoría de *TRG* grado 3, en la cual el grado de regresión pasa a ser intenso, fueron cuantificados un total de cuarenta y ocho pacientes (36.4%) de la serie global, destacando una mayor proporción en el grupo experimental (43.1%), que en su control (31.1%).

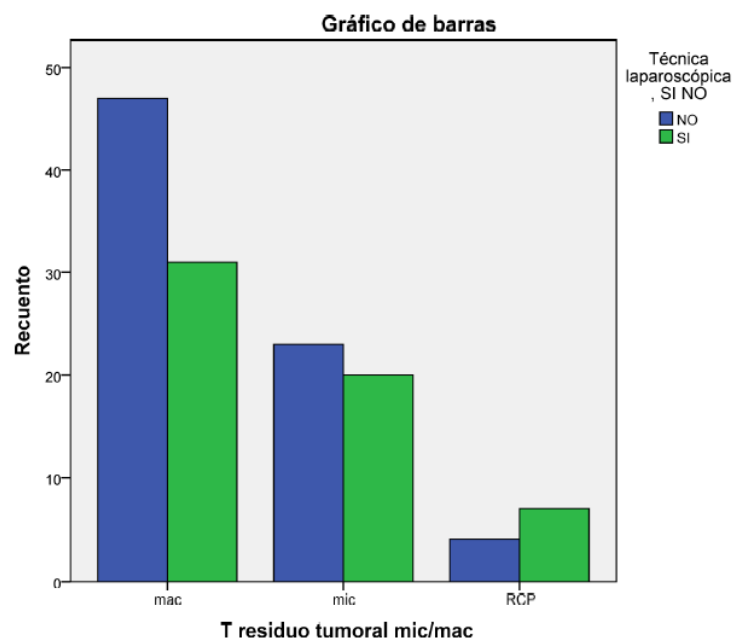
Por último, señalar aquellos once pacientes, 8.3%, en los que la regresión o respuesta tumoral fue completa (*TRG* grado 4), sin poder objetivarse residuo tumoral (*ypT/N0*): 12.1% en el grupo de cirugía laparoscópica con sobreimpresión de electrones, frente a 5.4% en el brazo control de cirugía abierta.

También se analizó la respuesta parcial con cifras del 86.2% versus 94.6% respectivamente, aunque en ningún caso se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Y así, como conclusión analítica, se pueden extraer y diferenciar aquellos pacientes grandes respondedores en los que la regresión tumoral fue considerada masiva (*TRG* grados 3 y 4) que resultaron en número de cincuenta y nueve, es decir, un 44.7%: 55.2% en el brazo experimental *versus* 36.5% en el grupo de cirugía abierta. Aunque no se encontró significación estadística sí que se objetivó tendencia a la misma ($p=0.078$)



Del mismo modo, hacer alusión al residuo tumoral hallado tras la neoadyuvancia. Sin observarse significación estadística, en el grupo experimental se obtiene un 53% de residuo tumoral macroscópico frente al 63.5% en el brazo control. En cuanto al residuo microscópico las cifras varían del 34.5% al 31.1%, respectivamente.

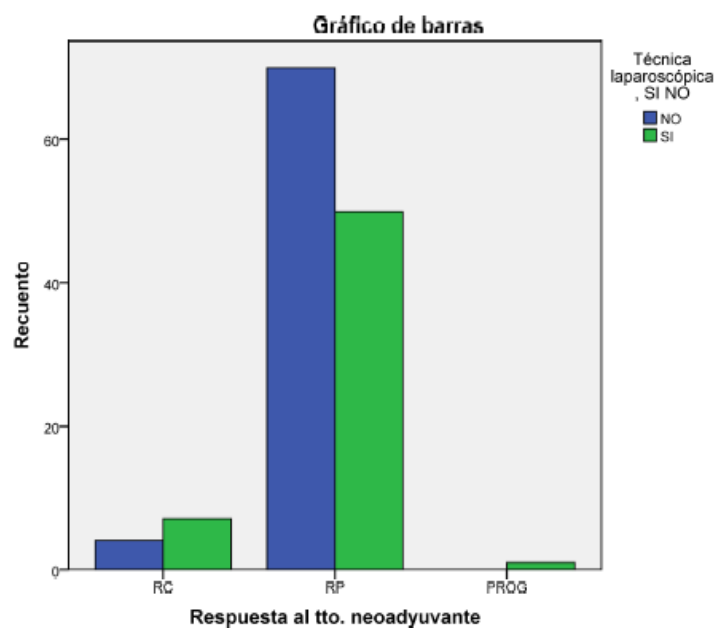


4.9 PATRONES DE PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

4.9.1 RESPUESTA AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Del conjunto global de 134 pacientes incluidos en el programa, sólo uno de ellos (0.8%) presentó progresión durante la neoadyuvancia con 2 ciclos de FOLFOX-4, así como durante el ciclo de irradiación concomitante a Tegafur 1200 mgr/día.

Todos ellos fueron intervenidos quirúrgicamente aplicándose el tratamiento de sobreimpresión radioterápica durante el mismo acto. En un 90.9% de la cohorte global se objetivó respuesta parcial, y en un 8.3% respuesta completa a la neoadyuvancia.

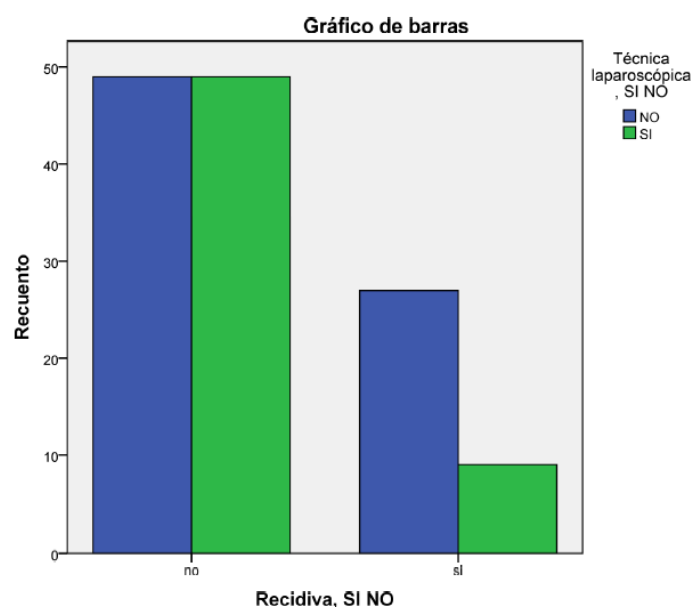


Analizando dichos datos por grupos puede desgranarse, que el único paciente en progresión se dio en el grupo experimental suponiendo un 1.7% de los pacientes de dicho grupo, y que el porcentaje de respuesta completa en dicho grupo fue del 12.1%

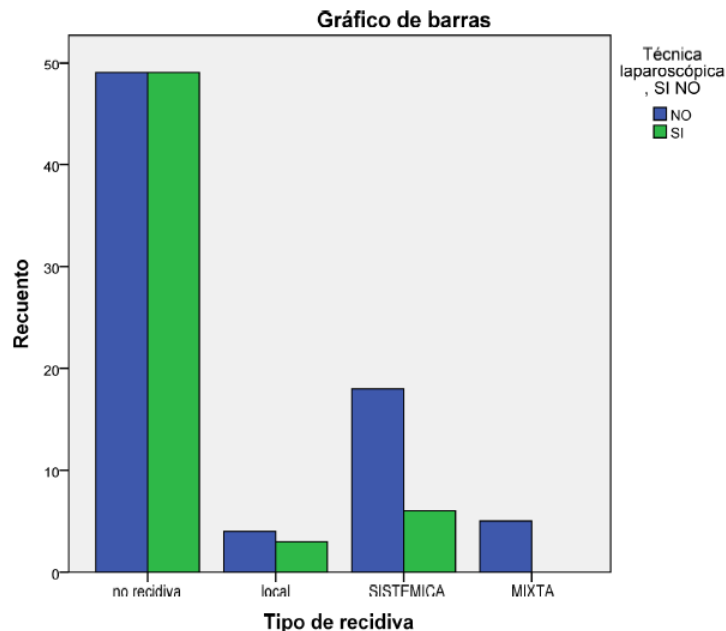
versus 5.4% para el brazo control como ya se ha señalado previamente. Así, se objetiva respuesta parcial en un 86.2% *versus* 94.6% respectivamente. En ningún caso se observan diferencias estadísticamente significativas.

4.9.2 PATRÓN DE PROGRESIÓN

Con una mediana de seguimiento global de 48 meses (50 para el brazo control *versus* 43 para el grupo de cirugía laparoscópica, sin resultar esta diferencia estadísticamente significativa), la incidencia total de recidiva ha sido del 26.9%, es decir se han documentado 36 pacientes en los cuales la enfermedad progresó a pesar del tratamiento. Veintisiete de ellos se objetivaron en el brazo control en el que el abordaje quirúrgico se efectuó por vía laparotómica; mientras en el grupo experimental, sólo se han identificado nueve casos, lo cual supone una tasa de recidiva total del 35.5% *versus* 15.5% respectivamente. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p=0.01$).

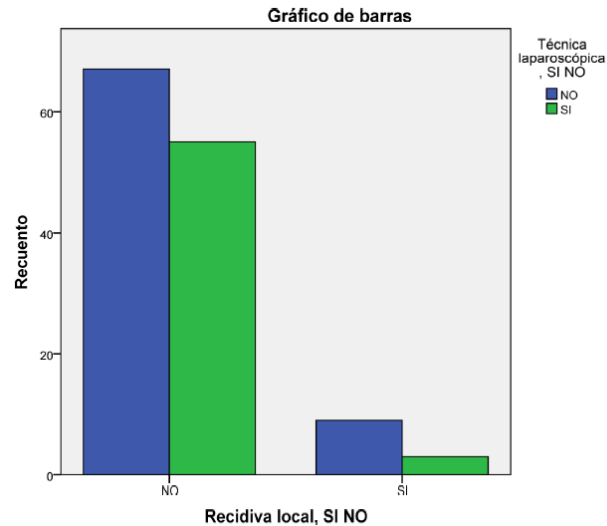


En referencia al tipo de recidiva, ésta fue considerada exclusivamente loco-regional en el 5.2% de los casos (siete casos), exclusivamente sistémica en un 17.9% (veinticuatro) y mixta en el 3.7% (cinco pacientes). En el grupo control las recidivas locales puras se cifran en un 5.3% *versus* 5.2% para el grupo de cirugía laparoscópica. Así la recidiva sistémica exclusiva varía entre el 23.7 % y 10.3% respectivamente. Mientras, las recidivas mixtas suponen el 6.6% para el grupo de cirugía abierta, sin producirse casos en el brazo experimental (0%). Las diferencias observadas entre ambos grupos fueron nuevamente estadísticamente significativas ($p=0.31$).

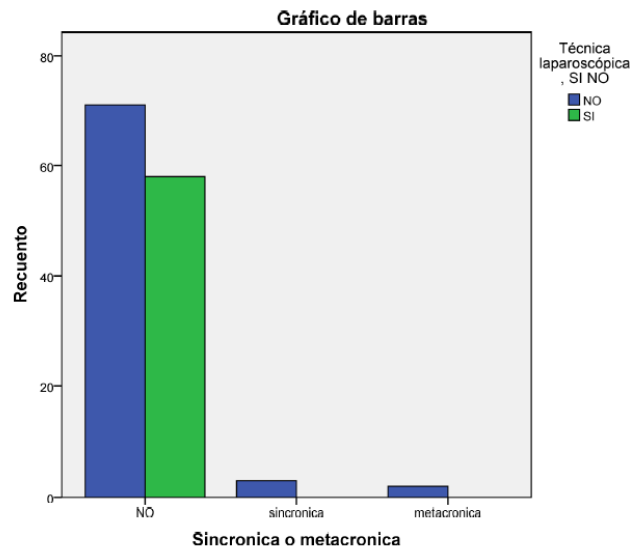


Analizando estos datos, puede observarse que sumando a la recidiva local aquellos casos en los que se identificó una recidiva mixta, es decir considerando las recidivas locales globales, esta cifra se elevaría al 9% para la cohorte global ($TCLR=91\%$). Las diferencias encontradas entre grupos: 11.8% *versus* 5.2%, a favor del brazo de cirugía laparoscópica y R.I.O. no resultaron en esta ocasión estadísticamente significativas. Reforzando la teoría de que no parece ser una técnica con inferiores resultados de

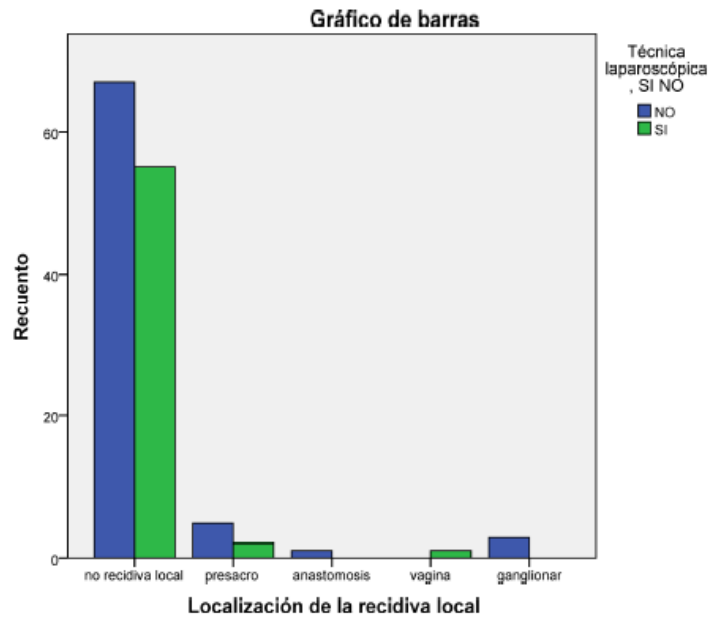
reseccabilidad oncológica, la cirugía por vía laparoscópica en conjunción a la radioterapia intraoperatoria, presenta tan sólo tres casos de fallo local en pelvis ($TCLR=94.8\%$)



En el plano de recidivas mixtas, aunque no se ha identificado ningún evento en el grupo de la cirugía laparoscópica, existen sin embargo cinco casos documentados en el brazo control: tres sincrónicas o simultáneas, que supone el 3.9% de este grupo y el 2.2% total; así como dos pacientes en los que se halló recidiva mixta metacrónica, es decir en otro momento evolutivo de la enfermedad (2.6% de su grupo y 1.5% del total). Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística.



La topografía observada en los casos identificados de fallo local, se resumen en siete eventos de recidiva presacra (que supone un porcentaje del 5.2%, 19.4% dentro de recidivas generales y 58.3% de las recidivas loco-regionales), tres casos de recidiva ganglionar (es decir un 2.2%, el 8.3% en las recidivas generales y 8.3% dentro de las recidivas locorregionales), un caso de recidiva anastomótica, así como y otro en órganos adyacentes (concretamente vagina) suponiendo sendos porcentajes de 0.7%, 2.8% y 8.3% respectivamente. Dichas diferencias tampoco alcanzaron la significación estadística.



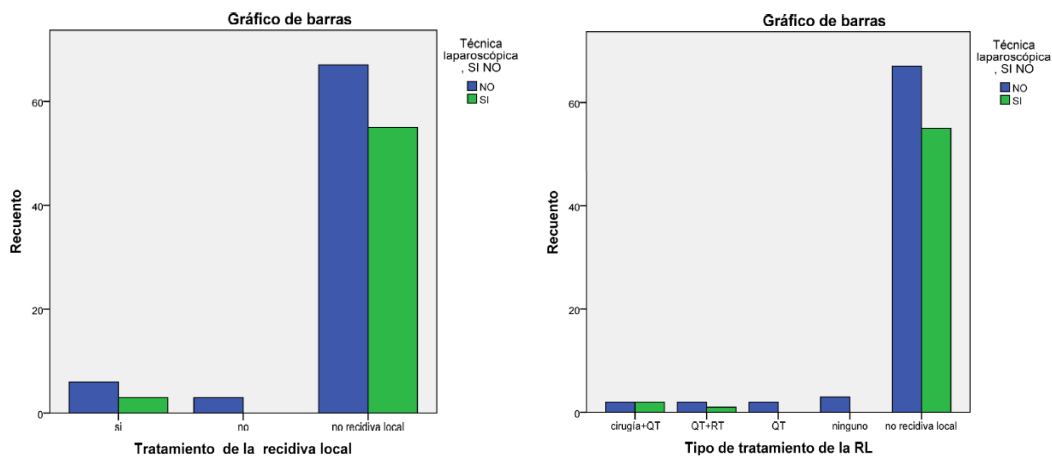
Estudiando particularmente al grupo experimental, de cirugía laparoscópica con sobreimpresión de electrones, se observa que de los 3 casos de recidiva loco-regional descritos, dos de ellos se localizan en presacro (3.4% dentro de este grupo y 16.6% del total de recidivas locales). No obviaremos que uno de estos pacientes es un largo superviviente sin apenas tratamiento, por lo que sigue un estrecho seguimiento con pruebas diagnósticas para resolver si realmente se trata de una recidiva real o el origen de esta colección presacra, que no se modifica en el tiempo, pudiera ser otro. Otra paciente presenta recidiva vaginal, lo cual significa fuera del campo de irradiación intraperitorio (1.7% de su grupo y 8.3% del total de recidivas locales).

Con respecto al brazo control un total de seis casos de recidiva loco-regional fueron identificados: cinco sobre el área presacra (esto supone una tasa del 6.6% dentro de su grupo y 41.6% del total de recidivas locales); se han identificado en este grupo los tres casos de recidiva ganglionar comentados previamente (3.9%, 25% de las recidivas loco-regionales); otro de los casos documentados se sitúa sobre la anastomosis quirúrgica,

otra localización clásicamente descrita como de alto riesgo (1.3 % en su grupo de estudio y 8.3% entre las recidivas locales). Señalar que las diferencias observadas a este respecto no resultaron estadísticamente significativas.

Por lo tanto, destacar el porcentaje de recidivas en el campo sobreimpresionado con radioterapia durante el acto quirúrgico, del 5.2%, lo que supone un control local en dicha zona del 94.8% para la cohorte global, una cifra francamente óptima y acorde con los datos existentes en la literatura actualmente.

En cuanto al tratamiento de la recidiva local no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas, aunque mientras que en el brazo control un tercio de esas recidivas no pudieron recibir tratamiento, éste fue factible en todos los casos del grupo experimental.

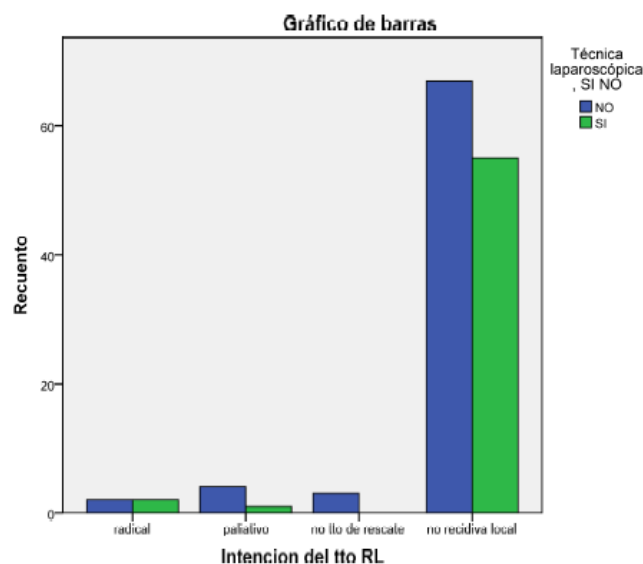


Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de tratamiento de las recidivas locales para grupo control y experimental respectivamente:

- cirugía y quimioterapia, 2.6% *versus* 3.4%,

- quimio y radioterapia 2.6% *versus* 1.7%,
- quimioterapia exclusiva 2.6% *versus* 0%,

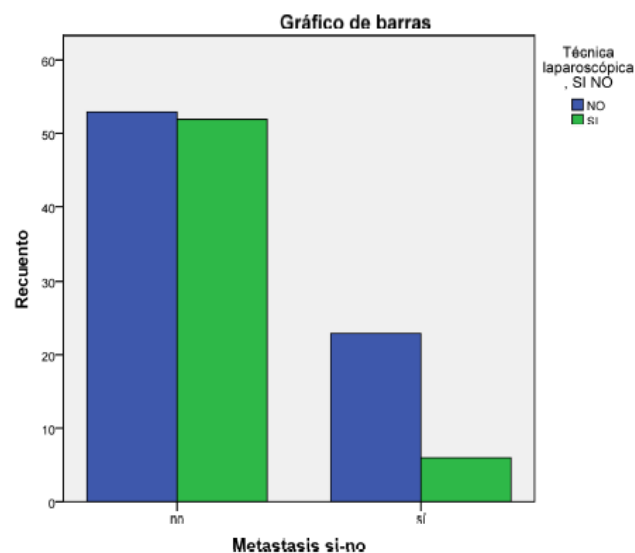
Del mismo modo, no se obtuvo significación estadística en las diferencias referentes a la intención del tratamiento. Así se planteó como radical en dos de los tres pacientes que recidivaron localmente en el grupo de cirugía laparoscópica (3.4% *versus* 2.6%), mientras que en el brazo control casi en la mitad de los casos el tratamiento fue abordado desde un punto de vista puramente paliativo (5.3% *versus* 1.7%).



Por otro lado, se ha destacar también la topografía en cuanto a progresión sistémica y mixta de la enfermedad se refiere, distinguiendo así entre dos tipos de pacientes. Primeramente aquellos oligometastásicos susceptibles de rescate quirúrgico o potencialmente radical, con una supervivencia estimada más prolongada. En segundo lugar, otros más desafortunados y frágiles, en los que se desarrolla una diseminación hematógena masiva, con infiltración de diversos órganos y sistemas de manera casi

simultánea, siendo el más frecuentemente afectado (por el paso anatómico que la irrigación produce) el hígado y en segundo lugar el pulmón; otras localizaciones comúnmente afectas aunque con menor incidencia son el esqueleto óseo, la región peritoneal, o el sistema nervioso central,... Pese al peor pronóstico, este último tipo de pacientes suelen optar a tratamientos oncológicos activos (quimioterapia, radioterapia y/o agentes biológicos) dirigidos a frenar el curso evolutivo de la enfermedad en la medida de lo que sea posible, y en gran parte de las ocasiones muy útiles en la intención de paliar al máximo la sintomatología que dicha afectación esté produciendo.

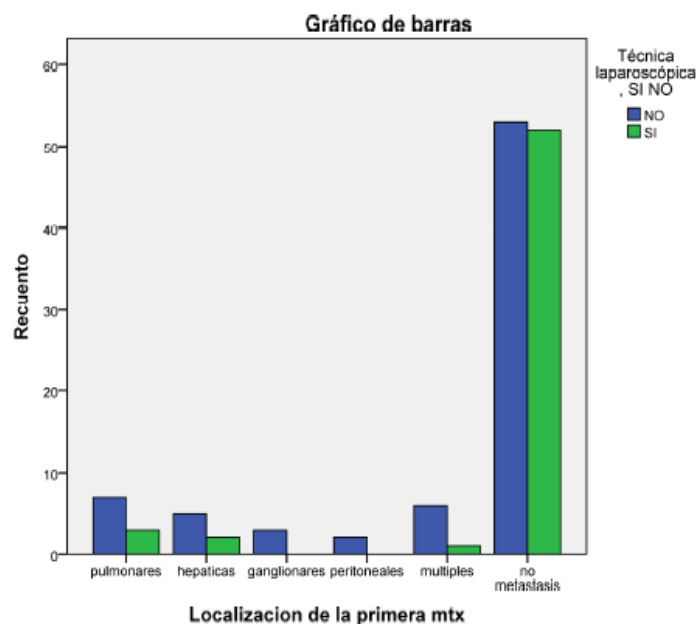
Así, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.006$), se desarrolló enfermedad metastásica en un 10.3% de los pacientes del brazo experimental frente al 30.3% de aquellos del grupo control en los que se realizó la cirugía abierta.



Aunque el menor estrés quirúrgico generado en la cirugía laparoscópica y la selección de los pacientes para la misma puedan contribuir en este efecto, lo cierto es que no hay que descartar el hecho de que el azar pueda provocar que existan más recaídas

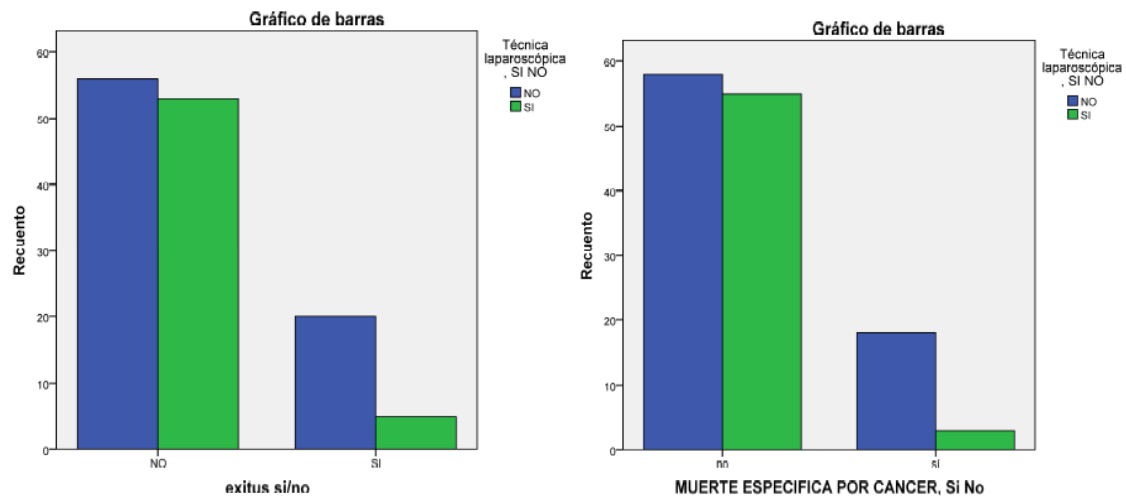
sistémicas en un grupo con respecto al otro, cuando en ambos se ha recibido idéntico esquema de tratamiento citostático. Lejos de plantear una hipótesis al respecto, hay que reseñar que esta diferencia condicionará los resultados en cuanto al tiempo a la progresión y supervivencia.

En cuanto a la localización de la primera metástasis documentada, los resultados globales según orden de frecuencia son, 7.5% para pulmón, 5.2% para metástasis hepáticas, 5.2% para aquellas clasificadas como metástasis múltiples, 2.2% para metástasis ganglionares y 1.5% para la diseminación peritoneal. Las diferencias halladas entre ambos grupos, no son estadísticamente significativas, y así en el brazo de cirugía laparoscópica y R.I.O. obtenemos los siguientes porcentajes: 5.2% en metástasis pulmonares, 3.4% en hepáticas, y 1.7% clasificadas como metástasis múltiples. Mientras, en el grupo de control en el que se combina radioterapia intraoperatoria y cirugía abierta, obtenemos en un 9.2% metástasis pulmonares, en un 7.9% metástasis múltiples, en un 6.6% metástasis exclusivamente hepáticas, en un 3.9% metástasis ganglionares y en un 2.6% metástasis peritoneales.



4.9.3 TIEMPO A PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA

Durante el seguimiento global, se notificaron 25 *éxitus* (18.7%). Un total de veinte en el grupo en el que se realizó cirugía usando laparotomía como vía de abordaje (26.3%), y solamente cinco (8.6%) en el brazo experimental ($p=0.009$).

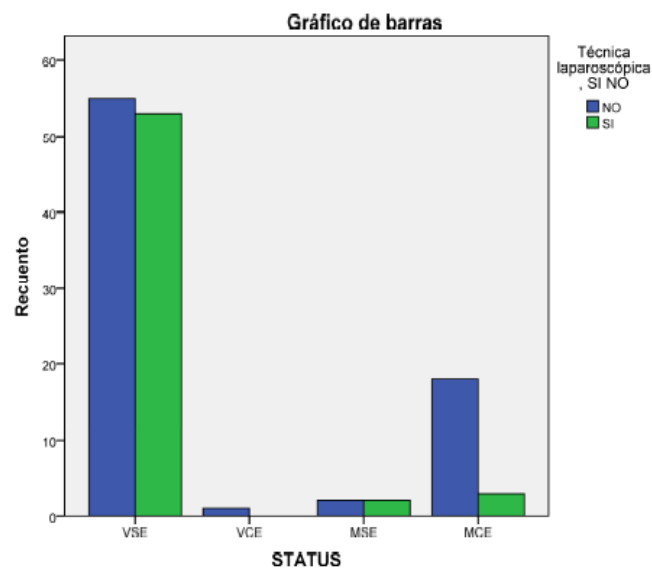


En cuanto a la defunción específica por cáncer 21 fueron los fallecimientos documentados (15.7%): 18 pacientes (23.7%) *versus* 3 (5.2%), respectivamente. Igualmente las diferencias halladas resultaron estadísticamente significativas ($p=0.003$).

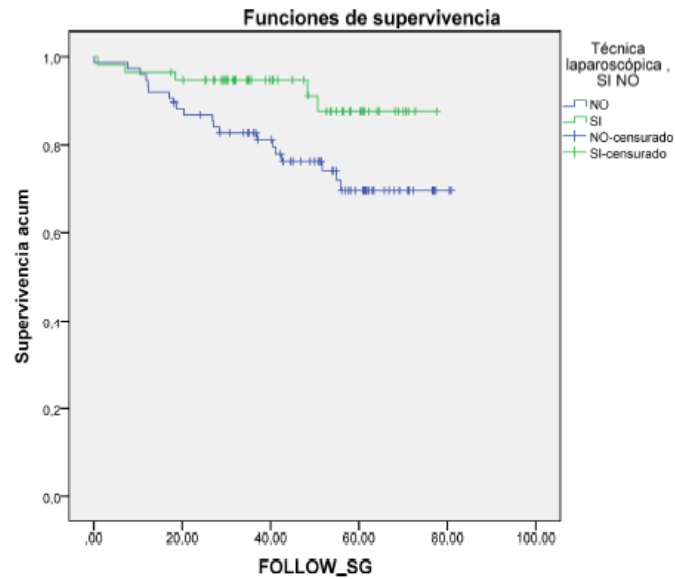
Por otro lado, en el momento del análisis 108 pacientes permanecían vivos sin enfermedad oncológica (80.6%): 91.4% de los pacientes en el grupo experimental *versus* el 72.4% en el colectivo control.

Cuatro pacientes, un 3% de la cohorte global habían fallecido sin enfermedad, por causas ajenas a su cáncer: 3.4% frente 2.6% respectivamente.

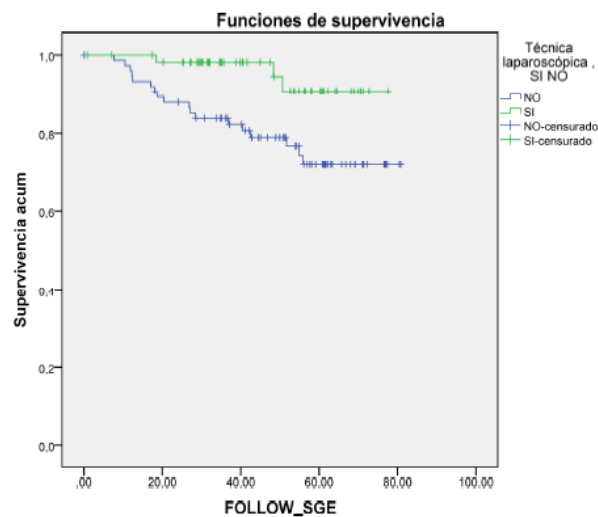
Un paciente (0.7%) se encontraba vivo con enfermedad y pertenecía al grupo control suponiendo el 1.3% de dicho grupo ($p=0.023$).



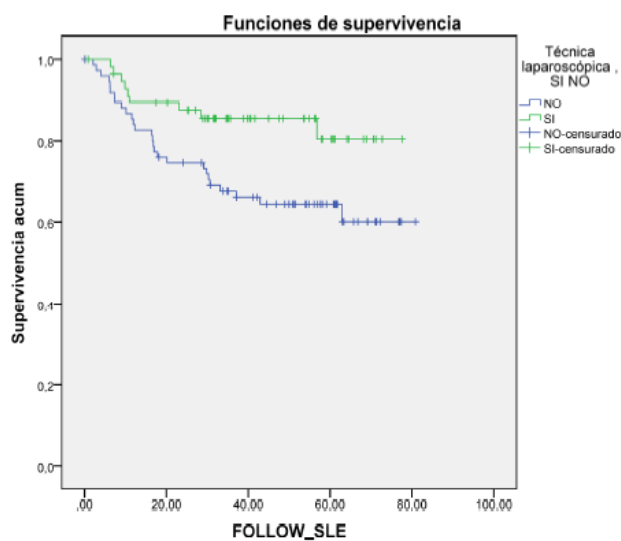
Así, la supervivencia actuarial en el tiempo referido se estableció en 81.3% en el global: 91.4% para el brazo de R.I.O. y cirugía laparoscópica, y 73.7% para el grupo control ($p=0.025$).



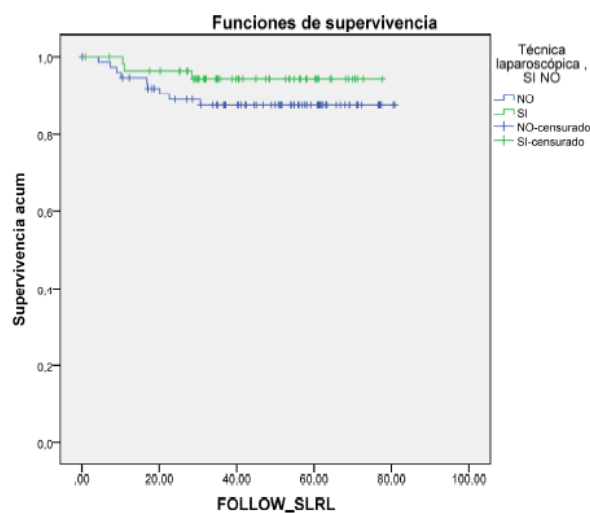
La supervivencia global específica global resultó del 84.3%, observándose nuevamente diferencias estadísticamente significativas: 94.8% para el grupo experimental frente a 76.3% para el brazo control ($p=0.01$).



La supervivencia libre de enfermedad se estableció en un 73.1% para la cohorte global con diferencias, igual que anteriormente, estadísticamente significativas: 84.5% para el grupo experimental frente a 64.8% en brazo control ($p=0.023$).

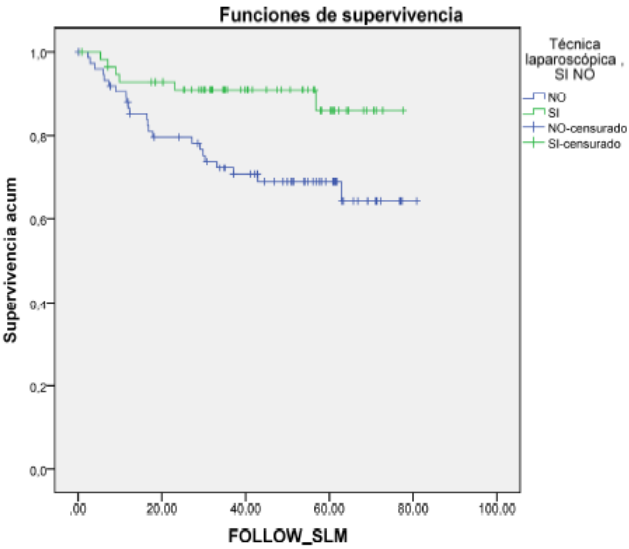


En cuanto a supervivencia libre de recidiva local, sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas: mientras que para el total de los pacientes el porcentaje alcanzó el 91%, en el grupo de cirugía laparoscópica se estableció en 94.8%, y en el brazo de la cirugía abierta y R.I.O. en 88.2% ($p=0.188$).

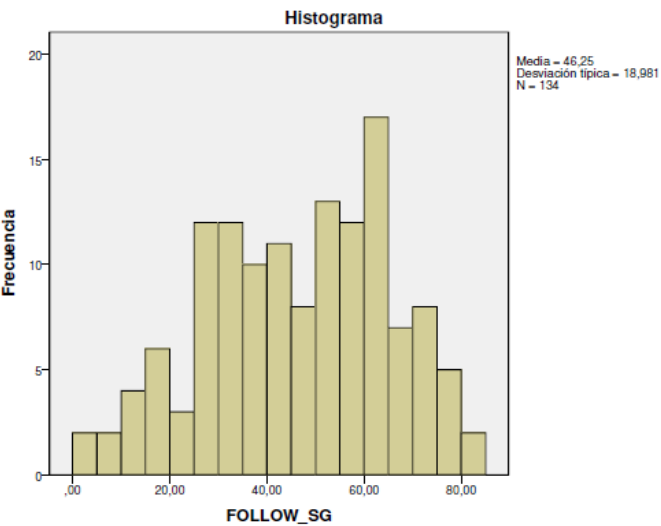


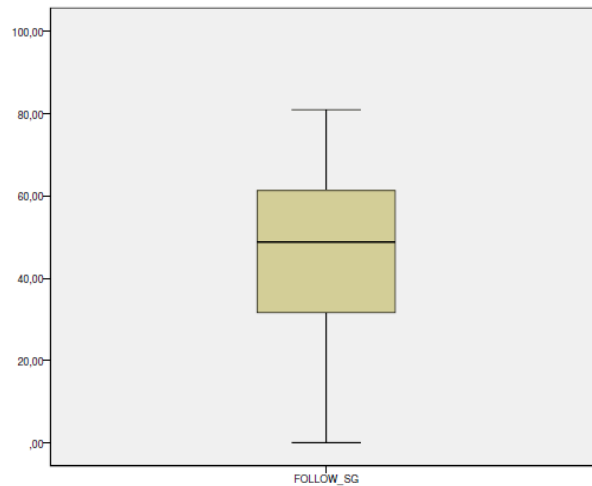
Sin embargo, en cuanto a la supervivencia libre de metástasis reportada, del 78.4% para la cohorte global, se señalaron nuevamente diferencias estadísticamente significativas

entre ambos grupos: 89.7% para el brazo experimental frente a 69.7% para el control ($p=0.011$).

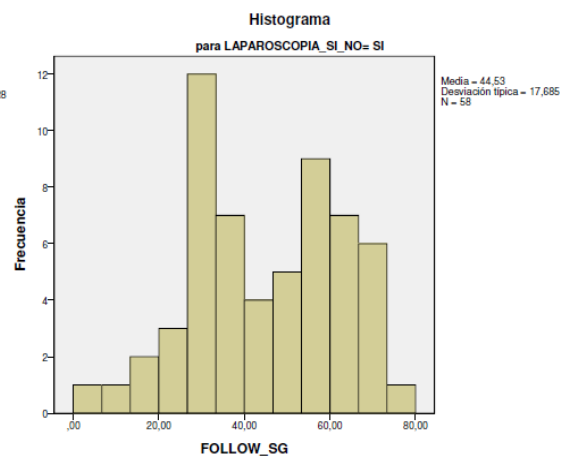
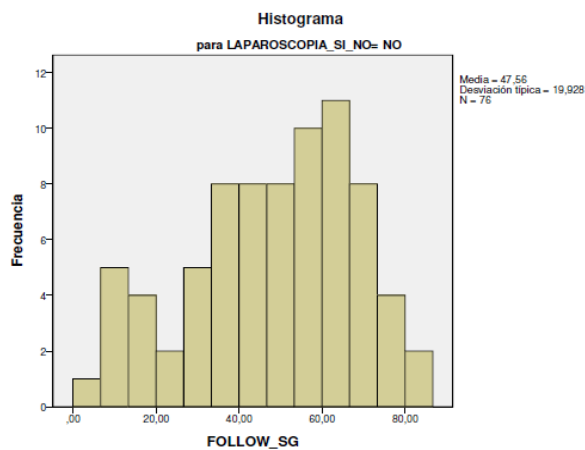


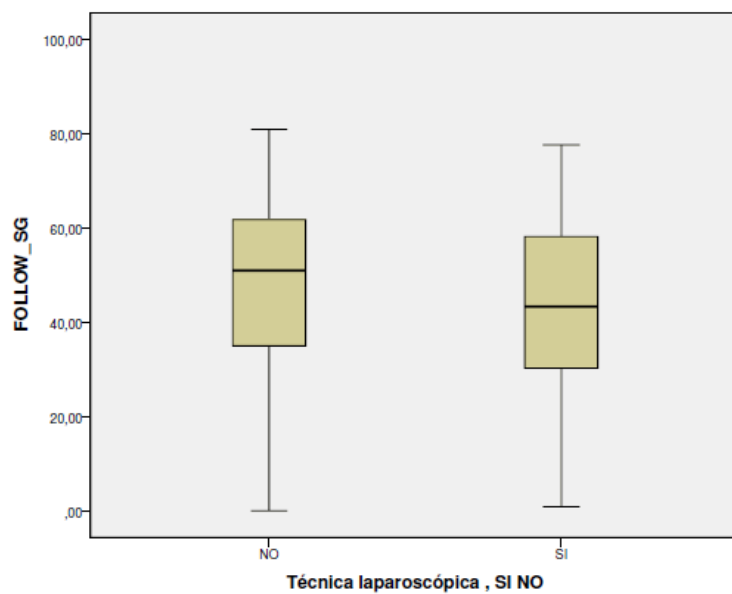
Para finalizar, recalcar tal y como se ha mencionado a principios de este apartado, que el seguimiento de la cohorte global se registró con una mediana de 48 meses:





Así, mientras la mediana para los pacientes del grupo de cirugía laparoscópica y radioterapia intraoperatoria se estableció en 43 meses, en el caso de los pacientes tratados con cirugía abierta clásica y R.I.O. ésta alcanzó los 50 meses.





5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

5.1 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

En los últimos cinco años han proliferado las publicaciones que otorgan a la laparoscopia para el cáncer colorrectal, un papel protagonista, erigiéndose como una técnica con resultados oncológicos a largo plazo equivalentes a los obtenidos con cirugía abierta, pero proporcionando tasas de morbilidad significativamente menores.

Recientemente *Bonjer* y colaboradores publican un trabajo en el que se randomizan 1044 pacientes con cáncer rectal localmente avanzado, incluyendo 699 en el brazo de cirugía laparoscópica, y en el cual se reportan similares tasas de control loco-regional, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 3 años (56).

También hace sólo unos meses desde su publicación, el artículo de *Sammouk et al*, destaca el análisis prospectivo de 1106 pacientes sin encontrar diferencias en resultados

oncológicos. En él se propone el uso de la cirugía laparoscópica para el cáncer de recto como un estándar en la práctica clínica real (57).

El hecho es que en Europa y Estados Unidos, se ha generalizado el uso de laparoscopia para abordar esta entidad. Otros autores como *Huscher et al* (58) han publicado hallazgos muy similares desde una perspectiva más lejana en el tiempo (5 años). Una revisión sistemática italiana que incluye más de 4500 pacientes, compara la mortalidad peri-operatoria entre cirugía laparoscópica y abierta (1% *versus* 2.4%) así como la tasa de complicaciones global observada (31.8% *versus* 35.4%) (59).

Por otro lado, los países asiáticos son sin duda quienes más número de referencias aportan a la literatura en cuanto a cirugía laparoscópica en cáncer colorrectal se refiere. Así, existe un ensayo Coreano que randomiza 340 pacientes tras neoadyuvancia, mostrando los beneficios en términos tolerancia y menor estrés quirúrgico. Sus resultados oncológicos son también similares en ambos brazos a 3 años (60).

El análisis de tres estudios randomizados, realizado en China y publicado en 2014 muestra resultados oncológicos también equivalentes a 10 años (61).

Destacar dos metaanálisis que insisten en la similar eficacia en términos de resecabilidad (número de ganglios obtenidos), con una mejor recuperación postquirúrgica, menor incidencia de infección en la herida, menor requerimiento de sangre durante la intervención y menor tasa de íleo postquirúrgico, siempre a favor del grupo de cirugía laparoscópica (62,63).

Hoy en día se asume que los beneficios obtenidos con la laparoscopia son consecuencia de un menor estrés en la cirugía, ya que no se precisan grandes incisiones para acceder a la cavidad abdominal, y además se conservan en ésta más fielmente las condiciones naturales de humedad y temperatura. Y aunque no se conoce el efecto sistémico o las reacciones inmunológicas que puedan desencadenarse por ello, podría condicionar el tiempo a la progresión y supervivencia de estos pacientes.

Tasas de conversión a cirugía abierta en torno al 30% han sido reportadas en la literatura más clásica sobre laparoscopia, siendo objeto de duras críticas (64).

Así, unas cifras inferiores, más acordes a las publicadas recientemente, teniendo en cuenta la incorporación de un procedimiento como la radioterapia intraoperatoria, debe interpretarse como un parámetro más de la calidad ofertada a nuestros pacientes por parte de un experimentado y multidisciplinar equipo institucional (65,66).

En definitiva, la laparoscopia empieza a considerarse de elección en centros especializados en el escenario del cáncer rectal localmente avanzado tras neoadyuvancia. Al tratarse de una vía de acceso que permite una resección y estadiaje equivalentes a la técnica convencional, sin que se vea afectado el control local de la enfermedad o la supervivencia, resultan fundamentales las ventajas que ofrece.

Una mejor y más rápida recuperación postquirúrgica, supone un inherente ahorro del gasto sanitario en términos de estancia hospitalaria, uso de analgesia o transfusión de hemoderivados.

5.2 RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

En base a los estudios de mayor evidencia publicados hasta la fecha, la primera referencia en la que debemos detenernos, es el ensayo francés realizado en 2011, randomizado, que cuenta con 142 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, 72 de ellos tratados con radioterapia intra-operatoria. Si bien no se demostró aumento del control local (del 91% para la cohorte global) ni de la supervivencia libre de enfermedad a cinco años, en el contexto de un tratamiento pre-operatorio con 40 Gy y un *boost* de electrones de 18 Gy, sí se reconoce el detrimento en la recurrencia local dentro del campo intra-operatorio en torno a un 10%, además de constatarse la seguridad y factibilidad de la técnica. Señalar que no se reportaron las características ni localizaciones de las recurrencias loco-regionales (40).

La revisión sistemática comentada en capítulos anteriores analiza 15 estudios de entre 283 publicaciones que describen tasas de control local superiores al 80%, con una supervivencia cercana al 65%, a 5 años, cuando se añade al tratamiento estándar la radioterapia intra-operatoria basada en electrones. Por otro lado, la supervivencia global para recurrencias se cifra en torno al 30%. Nuevamente se objetiva una reducción del 10% dentro del campo sobreimpresionado y no se describen toxicidades significativas.

Consta en la literatura además otro ensayo randomizado el que también se utiliza radioterapia intraoperatoria para pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, concretamente de tercio inferior, aunque dicho estudio no fue diseñado para evaluar el

beneficio oncológico como tal, que ésta podría aportar. Se trata de un trabajo publicado por la Universidad de Tokio en el que se contempla la preservación parcial *versus* completa del sistema nervioso autónomo de la pelvis junto con linfadenectomía. En el grupo de pacientes en los que dicha preservación se realiza de forma completa se administra radioterapia intraoperatoria de forma bilateral sobre los plexos nerviosos pélvicos. Se incluyen 19 pacientes en el grupo de radioterapia intraoperatoria frente a 22 pacientes en el brazo control. Con unas supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad similares, y un fallo local en cada brazo, parece ser que en el grupo experimental (en el que se usa la radioterapia intraoperatoria), los pacientes tienen una mejor recuperación, sobre todo urinaria, requiriendo menos tiempo de sondaje y menor tratamiento médico (67).

Existen estudios prospectivos en los que se ha evaluado el papel de la radioterapia intraoperatoria para escenarios muy particulares. Es el ejemplo de un ensayo realizado en China cuyos recientes resultados (datan de 2014) comparan la equivalencia de la radioterapia intraoperatoria con la radioterapia externa en el contexto de la neoadyuvancia y posterior resección radical, para pacientes T3 N0. Se incluye una muestra de 91 pacientes con tasas de recidiva local, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años muy similares. El brazo de radioterapia intraoperatoria, presenta significativamente menos eventos de toxicidad grado 3 (68).

Valentini y colaboradores (69) publicaron en 2009, un estudio prospectivo con los resultados para pacientes con cáncer de recto T4M0 extra-peritoneales tratados con neoadyuvancia y cirugía. Incluyeron 100 pacientes, demostrándose control local

superior (a 5 años) en aquellos pacientes R0 en los que se administró la radioterapia intraoperatoria (100% versus 90%).

Incluso hay quien realiza la técnica de manera diferente aunque obteniendo en este caso resultados irregulares. Así, en el siguiente trabajo expuesto, la braquiterapia reemplaza a los electrones para administrar la dosis extra de radiación sobre el área presacra, sin embargo no se hace referencia al tratamiento de radioterapia externa. Sólo se incluyen 29 pacientes que son una mezcla de tumores primarios y recidivas locales, y las tasas de fallo local, con una mediana de seguimiento de 26 meses, son mejorables: 24% (localmente avanzados) y 45% (recidivas). Así, aunque se plantea como una opción viable, parece la tasa de complicaciones presentada es alta: 45% en los 30 primeros días y 38% tras dicho periodo (70).

Aunque no se traten habitualmente de estudios prospectivos, el prisma clave en mundo de la radioterapia intraoperatoria, es la literatura publicada por las instituciones con más experiencia. Hoy en día es frecuente encontrarnos con centros que han implementado la técnica, no exenta de dificultades para su puesta a punto, pero la reservan para un perfil de paciente concreto y poco frecuente. Es por ello, que oír de propia voz el resultado de casi 250 pacientes con cáncer de recto tratados, como en el caso de la Universidad de Heidelberg, nos puede abrir los ojos y dar una visión más veraz. La tasa de control local que éstos reportan es del 93%, y el porcentaje de recidiva en área presacra no llega al 3%. Ellos emplean una dosis que oscila entre 1000 y 1500 cGy (6).

También en Alemania (Leiden) han publicado su experiencia particular con cerca de 300 pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria desde hace más de 20 años. En

este caso la tasa de recidiva presacra a 5 años fue del 5%, resultando dicha localización la más común tras seleccionar a los pacientes con resección completa (R0). La afectación del margen circunferencial así como los tumores de tercio medio y superior fueron relacionados significativamente con dichas recidivas. Señalar que en más del 50% de los pacientes tratados se lateralizó el *boost* administrado y en un 16% se aplicó de forma ventral. Además en 25 pacientes se llevó a cabo una escalada de dosis hasta los 1750 cGy (5).

Existe un índice pronóstico creado para orientar en la decisión del tratamiento del cáncer de recto tras neoadyuvancia publicado en un trabajo de 2006 por autores españoles. Basándose en el género y en la respuesta patológica, la supervivencia varía desde un 100%, a un 37% para aquellos casos más desfavorables (42).

Los mismos autores con más de 15 años de experiencia y 250 pacientes tratados reportaron excelentes tasas de recidiva (3% en la zona presacra) en 2011 (43).

Recientemente vuelve a publicarse la experiencia institucional a largo plazo. Con una mediana de seguimiento de 72 meses y 335 pacientes analizados, se identifican determinados factores como la distancia al margen distal, la enfermedad residual microscópica, el grado de regresión tumoral o la diferenciación, como aquellos que influyen significativamente en el riesgo de recidiva loco-regional (71).

Además contamos con estudios multi-institucionales como el publicado en 2010 en el que cuatro centros describen el análisis retrospectivo de 605 pacientes, reportando una tasa de recidiva local global (no se especifica la topografía) del 12%, con 5 años de

seguimiento, tras neoadyuvancia (en un 64% de los casos), cirugía con radioterapia intraoperatoria, así como posterior adyuvancia con quimioterapia (en un 42%). Es conocido el hecho de que en este trabajo la administración de quimioterapia adyuvante redujo la tasa de recidiva local hasta un 5.5% y se ha especulado con la posibilidad de que la alta dosis aplicada en forma de *boost* de electrones durante la cirugía, pueda acondicionar el lecho quirúrgico para lograr una mayor sensibilidad a la terapia sistémica, y esto se traduzca así en control local. Además, fruto de la madurez de sus resultados, estos autores elaboraron un modelo matemático en base al cual se podría predecir la supervivencia de pacientes con cáncer de recto categorizándolos en cuatro grupos pronósticos, que siguen la siguiente fórmula:

	sí	no
Edad superior a 70 años	0.60	0
Género femenino	0.36	0
<i>Downstaging</i> (cualquiera)	0	0.30
Ganglios Positivos	0.86	0
Margen afecto	0.70	0
Quimioterapia adyuvante	0	0.64

La supervivencia comprende desde el 90% para los pacientes con índice 0-0.5 hasta el 20% para valores superiores al 2.5 (72).

Otra de las indicaciones clásicas de la radioterapia intraoperatoria es el escenario de la recidiva pélvica, y en este sentido existen dos centros con amplia experiencia al respecto.

El primero de ellos es la Clínica Mayo, la cual ha publicado sus resultados en 607 pacientes, 70% de ellos cánceres de recto y 46% tratados con radioterapia previa. La tasa de fallo local observada fue del 28%, a 5 años. A 10 años el porcentaje de fallo local exclusivamente en el área sobreimpresionada con radioterapia intraoperatoria fue del 12% *versus* 18% dependiendo de si el paciente había recibido o no radioterapia previa respectivamente, y del 12% *versus* el 16% dependiendo de si el margen estaba afecto o no. Reseñar que se describe toxicidad neurológica en 94 pacientes resultando ésta más común cuando se superan los 1250 cGy (46).

Por su parte Catharina Hospital y la Universidad de Leiden, describen 170 pacientes con recidiva local aislada, de los cuales el 70% se trata con radioterapia intraoperatoria: 22% presacra, 34% lateral, 22% anastómotica, 23% anterior y 2,6% perineal. Se objetiva nuevamente recurrencia tras 5 años en un 46%: 52% presacra, 20% postero-lateral, 17% antero-lateral y 11% en otras localizaciones. La recidiva anastomótica se identifica como aquella con mayor supervivencia cáncer-específica (58% *versus* 34% para el grupo del resto de localizaciones). La recidiva presacra sin embargo obtuvo una supervivencia cáncer-específica del 19%, significativamente peor que al analizar el resto en otro grupo (48%). Así, los autores concluyen sugiriendo que un mapa de recidivas pélvicas podría resultar de gran utilidad de cara a una posible clasificación en subgrupos con pronósticos diferentes (45).

5.3 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA Y RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

Hoy en día es habitual encontrar literatura dirigida a incrementar el control loco-regional en cáncer de recto localmente avanzado basándose en el uso de radioterapia intraoperatoria. A pesar de ser ésta una técnica con limitada disponibilidad, ha quedado claramente demostrado el beneficio neto que este *boost* aporta en pacientes seleccionados.

Por otro lado, aunque la laparoscopia está considerada la vía de acceso estándar para realizar una resección mesorrectal total en centros con experiencia, muy duro ha sido el camino a recorrer para llegar a este punto, y no han faltado detractores que exigieran su equivalencia a la cirugía abierta en resultados oncológicos a largo plazo (73).

Y aunque finalmente ambas técnicas han sido ampliamente contrastadas, su uso conjunto no ha resultado muy prolífico, o al menos así lo refleja la literatura científica publicada.

Es en 2007, cuando *Civello* y colaboradores, publican la primera referencia de práctica común de radioterapia intraoperatoria y cirugía laparoscópica tras neoadyuvancia en una corta serie de seis pacientes. Se trata de un estudio descriptivo que simplemente explica la técnica, y recalca el hecho de que estamos ante un procedimiento seguro y factible, que no dilata los tiempos de quirófano ni tampoco la estancia hospitalaria (74).

Existe otra publicación posterior, de 2013, en una revista italiana de cirugía, en la que se compara la eficacia y seguridad de cirugía laparoscópica *versus* abierta en 264 pacientes de una única institución en la que 41 de ellos (10 pacientes del brazo de cirugía laparoscópica) reciben una sobreimpresión de radioterapia con electrones en el área presacra. No hay diferencias significativas en cuanto a morbilidad se refiere, aunque se señala el uso de narcóticos, significativamente menor, en el grupo de cirugía laparoscópica. Todos los pacientes permanecen vivos durante el periodo estudiado, por lo que la supervivencia global no se ve determinada por la vía de acceso a la cavidad abdominal (75).

Por último, conviene destacar otra publicación bastante reciente, de 2014, que versa sobre este tema, una serie de 17 pacientes en la que se combina el *boost* de electrones intraoperatorio con amputación abdomino-perineal por vía laparoscópica en pacientes con cáncer de recto inferior, localmente avanzado. No se observan complicaciones severas en ninguno de los procedimientos, y tampoco en el postoperatorio. No se constatan eventos de recidiva local, sistémica o mixta en el periodo de seguimiento estudiado, de manera que nuevamente la combinación de ambas técnicas se presenta como fórmula segura que entraña riesgos aceptables para el perfil de pacientes descrito (76).

Por tanto, el uso combinado de estos dos procedimientos terapéuticos, potenciando sus beneficios, supone un paso más en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de recto, en una era en la que la tecnología es cada vez más universal, y se dispone progresivamente de técnicas especiales en mayor número de centros.

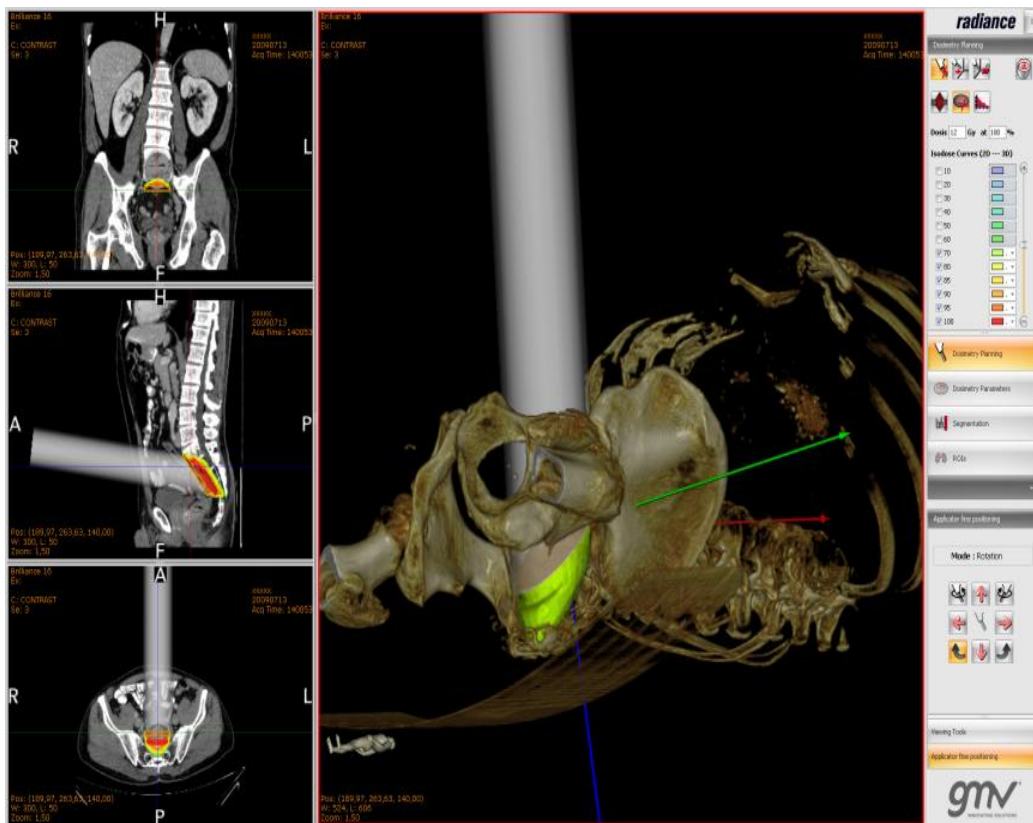
5.4 FUTURO

Es innegable que la tecnología y su aplicación clínica influyen de forma determinante en dos especialidades tan dependientes de los avances como son la Oncología Radioterápica y la Cirugía General.

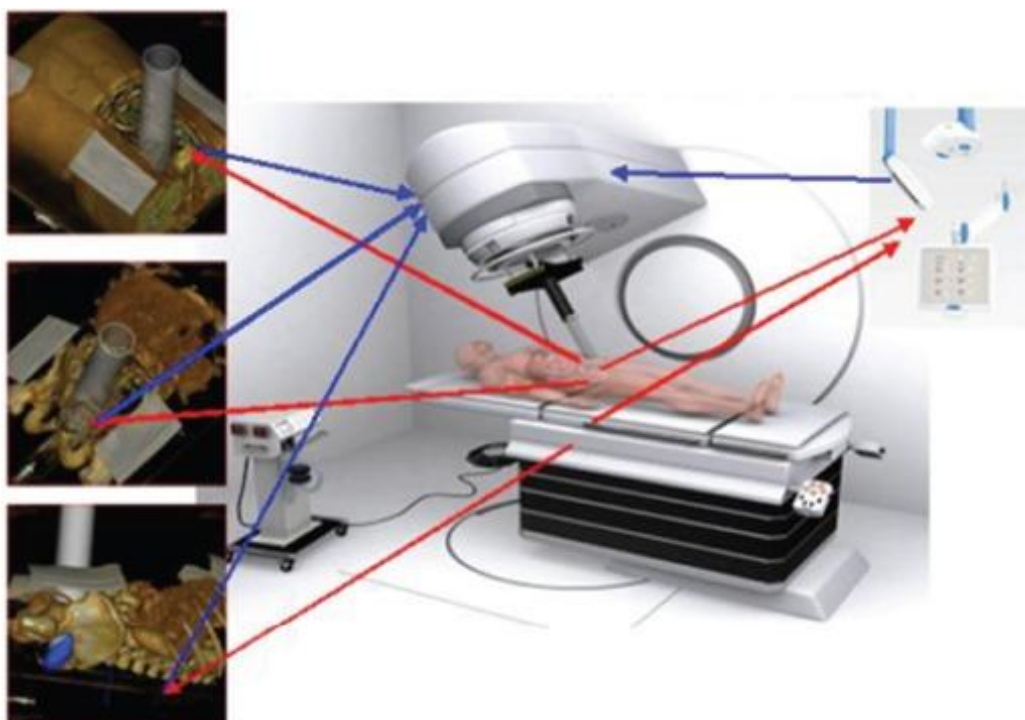
No es hablar de futuro precisamente cuando se hace alusión a los aceleradores portátiles, que han revolucionado el universo de la radioterapia intraoperatoria. Nos referimos a unidades que se sitúan en la antesala de quirófano y se desplazan en cuestión de segundos hasta la vecindad del paciente para administrar la radioterapia sin necesidad del transporte del mismo, con el consiguiente ahorro de tiempo quirúrgico. Aunque no se trata de unidades versátiles, ya que suelen funcionar sólo con electrones (de varias energías), ciertamente se presentan como la alternativa a realizar este tipo de tratamientos de una manera más costosa en un acelerador lineal convencional, donde se requiere multiplicar recursos, tiempo y riesgos.

El Hospital Universitario Gregorio Marañón alberga el primer simulador en tiempo real de radioterapia intraoperatoria. Ello permite contar con un quirófano oncológico equipado con un navegador mediante el cual se puede realizar la planificación en tres dimensiones de manera similar a como se hace la radioterapia externa actualmente. Aunque se trata de un proyecto investigacional, de momento, todo apunta a que los nuevos pasos en la radioterapia intraoperatoria irán orientados en esta dirección, ya que cada vez resulta más atractivo e interesante, al tiempo que supone un plus en la seguridad del paciente, conocer la dosis exacta que se ha aplicado (*isodosis*), a qué cantidad de tejido, qué ha supuesto para los órganos de riesgo, o poder fusionar el

tratamiento aplicado en quirófano con el que haya recibido previamente o pueda recibir después, formando parte de su historial dosimétrico. Reseñar además, que puede llegar a ser especialmente útil para re-irradiaciones, en recidivas, o en los casos en los que la radioterapia intraoperatoria suponga el tratamiento integral de radioterapia administrado (77, 78, 79).



Imágenes del planificador de radioterapia intraoperatoria Radiance ©



Imágenes del planificador de radioterapia intraoperatoria Radiance ©

Otra de las más recientes publicaciones a propósito, es la creación de plataformas virtuales que brindan la oportunidad a diferentes especialistas de conocer datos clínicos e información relevante y real acerca de pacientes tratados con radioterapia intraoperatoria, con el único objetivo de enseñar, entrenar y aprender (80, 81, 82).

Estos programas sobre radioterapia intraoperatoria desarrollados en el entorno de un hospital universitario ligado a la docencia, suponen una atractiva iniciativa, al estar basados en la práctica clínica y dirigidos a orientar en la toma de decisiones a los profesionales implicados.



Imágenes de la plataforma virtual de radioterapia intraoperatoria MEDTING ©

El mundo de la cirugía en cáncer de recto, por su parte, se dirige cada vez más hacia intervenciones menos invasivas (incluso que la laparoscopia), pero exigiendo siempre resultados oncológicos, como mínimo, equivalentes a los actuales.

Mientras, empiezan a proliferar las primeras publicaciones de resecciones mesorrectales endoanales robotizadas, lo que se ha venido a denominar *TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery)*, que inicialmente se usó para lesiones benignas, luego para estadios iniciales de recto medio o bajo, y también en pacientes obesos. A día de hoy sin embargo, ya existen trabajos que la plantean como una alternativa en pacientes con respuesta completa patológica tras neoadyuvancia en un futuro no muy lejano (83, 84, 85).

Por otro lado, existen publicaciones de series de pacientes en todo el mundo donde se describen los primeros resultados de herramientas como el robot *Da Vinci*®, y emplazan a esta técnica como el presente y futuro de la cirugía en cáncer colorrectal. Aunque no tardaremos en ver trabajos sólidos de centros especializados al respecto, lo cierto es que de momento se reserva para casos muy seleccionados (86, 87, 88, 89).

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La cirugía laparoscópica más radioterapia intraoperatoria disminuye significativamente el estrés quirúrgico y las complicaciones postoperatorias, así como la estancia hospitalaria, con el consiguiente impacto en la calidad de vida y consumo de recursos de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.
2. No se han logrado establecer diferencias estadísticas significativas en cuanto a la calidad de la resección quirúrgica y obtención de márgenes libres entre ambas

vías de acceso a la cavidad peritoneal en combinación con radioterapia intraoperatoria.

3. La cirugía laparoscópica unida a la radioterapia intraoperatoria ofrece unos resultados de control locorregional, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, al menos equivalentes a los obtenidos con cirugía abierta clásica más radioterapia intraoperatoria.
4. Aunque el uso conjunto de radioterapia intraoperatoria y cirugía laparoscópica no ha sido ampliamente reportado en la literatura, los pacientes del brazo experimental no han presentado complicaciones severas y ninguno de ellos ha requerido un ingreso hospitalario prolongado en relación a los tratamientos descritos.
5. La mortalidad analizada a los 28 días tras la cirugía fue similar entre ambos grupos de pacientes.
6. La vía de acceso laparoscópica no modifica técnicamente los parámetros dosimétricos de la radioterapia intraoperatoria en comparación a los obtenidos por laparotomía.
7. La duración de la administración intraoperatoria de la dosis de radioterapia sobre el área presacra no se ha visto, en ningún caso, condicionada por la vía de acceso a la cavidad peritoneal.

7. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ferlay J. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.**
2. **Albano JD. Cancer mortality in the United States by education level and race. *J Natl Cancer Inst* 99 (18): 1384-94, 2007.**
3. **Serrano J., FA Calvo FA. Cáncer de Recto. En: Díaz-González JA. Guías clínicas en Oncología Radioterápica. Madrid. Arán ed. 2011; 139-170**
4. **Kusters M. Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment. 2010 *Br J Surg* 97:1582-7**
5. **Kusters M. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. 2009 *Radiother Oncol* 92: 221-5**
6. **Roeder F. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1381.**
7. **Schaffzin DM. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; Jul; 4(2):124-32.**
8. **Kwok H. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2000 Feb;15(1):9-20**

9. **Gualdi GF. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum*. 2000 Mar; 43(3):338-45.**
10. **Indinnimeo M. Endorectal magnetic resonance imaging in the preoperative staging of rectal tumours. *Int Surg*. 1996 Oct-Dec; 81(4):419-22.**
11. **Dresen RC. Absence of tumor invasion into pelvic structures in locally recurrent rectal cancer: prediction with preoperative MR imaging. *Radiology*. 2010 Jul; 256(1):143-50.**
12. **Capirci C. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct; 34(10):1583-93.**
13. **Calvo FA. 18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. Feb 1; 58(2):528-35.**
14. **Greene FL. American Joint Committee on Cancer and American Cancer Society., AJCC cancer staging manual. 7th ed. 2010, New York: Springer-Verlag.**
15. **Fiorica F. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2010 Nov;36(7):539-49**
16. **Minsky BD. Selection criteria for local excision with or without adjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Cancer*, 1989. Apr 1;63(7):1421-9**
17. **Williams NS. The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br J Surg*, 1984. Aug; 71(8):575-81.**
18. **Quirke P. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*, 1986. Nov 1; 2(8514):996-9.**
19. **Arbman G. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*, 1996. Mar; 83(3):375-9.**
20. **Bolognese A. Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. *J Surg Oncol*, 2000.May; 74(1):21-3.**
21. **McArdle CS. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ*, 1991. Jun 22;302(6791):1501-5**
22. **Borowski DW. Impact of surgeon volume and specialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. *BR J Surg* 2007 Jul;94(7):880-9**
23. **Di Cataldo A. The surgeon as a prognostic factor in the surgical treatment of rectal cancer. *Surg Oncol*. 2007 Dec; 16 Suppl 1:S53-6.**

24. Aziz O. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2006 Mar; 13(3):413-24.
25. Anderson C. Oncologic outcomes of laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2008 Oct;34(10):1135-42
26. Morino M. Laparoscopic total mesorectal excision-the Turin experience. *Recent Results Cancer Res.* 2005; 165:167-79.
27. Kuhry E. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2008 Oct; 34(6):498-504.
28. Lacy AM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg.* 2008 Jul; 248 (1):1-7.
29. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the Upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg* 1948;128(3);425-42
30. Headd RJ. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 1982 Oct; 69(10):613-6
31. Miles WE. 1869-1947.A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Classic articles in colonic and rectal surgery.* Marvin L Corman Ed. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 202-205.
32. Lopez MJ. Composite pelvic exenteration: is it worth while? *Ann Surg Oncol* 2004; 11(1):27-33.
33. Tratamiento de los tumores pélvicos avanzados primarios y recidivados con cirugía extendida y radioterapia infraoperatoria: resultados interdisciplinarios de 15 años. Tesis Doctoral de Álvarez de Sierra P. Directores: García Sabrido JL., Calvo FA. 2012
34. Ricci P. Asymptomatic abdominal wall hernias and incidental diagnoses during gynecologic surgeries. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009 Jul-Aug;16(4):410
35. Medina J. Técnicas quirúrgicas laparoscópicas colo-rectales. Madrid. Arán Ediciones. 2003
36. Belda R., Ferrer M., Instrumentación en Cirugía Laparoscópica. Madrid. Arán Ediciones. 2011
37. Bell SW. Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment. 2010 *Br J Surg* 97:1587-8
38. Yu TK. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008. 71:1175-80
39. Cantero-Muñoz P. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review. 2011. 306:121-33

40. Dubois JB. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol* 2011. 98:298-303
41. Valentini V. Radiotherapy and local control in rectal cancer. *Rays*. 1998 Jul-Sep;23(3):580-5
42. Díaz-Gonzalez JA. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006. 64: 1122-8
43. Calvo FA. Presacral evolutive events after post-neoadjuvant intraoperative presacral radiation boost for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2011. 99 (supl 1): S18
44. Kusters M. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol* 2010. 21:1279-84
45. Kusters M. Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Dec 1;75(5):1444-9
46. Haddock MG. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 79:143-50
47. Arcangeli S. Underlying anatomy for CTV contouring and lymphatic drainage in rectal cancer radiation therapy. *Rays*. 2003 Jul-Sep; 28(3):331-6
48. Roels S. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15; 65(4):1129-42.
49. Gay HA. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a Radiation Therapy Oncology Group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83 (3):e353-62
50. Joye I. Clinical Target Volume Delineation for Rectal Cancer Radiation Therapy: Time for Updated Guidelines? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Mar 15; 91(4):690-1
51. Meripol MJ. Oral Fluoropyrimidines in the treatment of colorectal cancer .1998
52. Pazdur R. The oral Fluoracil Prodrugs.1998

53. **Bujko K.** Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Oct; 93(10):1215-23
54. **O'Connell MJ.** Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol.* 1997 Jan; 15(1):246-50
55. **National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-4)**
56. **Bonjer HJ.** A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *COLOR II Study Group.* Apr 2; 372(14):1324-32. 2015
57. **Sammour T.** Comparing oncological outcomes of laparoscopic versus open surgery for colon cancer: Analysis of a large prospective clinical database. Feb 24. 2015
58. **Huscher CG.** Laparoscopic Colorectal Cancer Resection in High-Volume Surgical Centers: Long-Term Outcomes from the LAPCOLON Group Trial. *World J Surg.* 2015 Aug;39(8):2045-51
59. **Arezzo A.** Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2013 May;27(5):1485-502
60. **Kang SB.** Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jul; 11(7):637-45.
61. **Ng SS.** Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. 2014 Jan; 259(1):139-47.
62. **Qu C.** Meta-analysis of laparoscopic versus open total mesorectal excision for middle and low rectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2013 Aug; 16(8):748-52.
63. **Zhang FW.** Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2014; 15(22):9985-96.
64. **Guillou PJ.** Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 May 14-20; 365(9472):1718-26.
65. **van der Pas MH.** Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar; 14(3):210-8.

66. Hutchinson L. *Laparoscopic rectal cancer surgery is safe and effective. Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Sep;7(9):484
67. Masaki T. *Intraoperative radiotherapy for oncological and function-preserving surgery in patients with advanced lower rectal cancer. Langenbecks Arch Surg.* 2008 Mar; 393(2):173-80.
68. Zhang Q. 2014 *Intraoperative radiotherapy in the combination of adjuvant chemotherapy for the treatment of pT3N0M0 rectal cancer after radical surgery. Am J Clin Oncol.* 2014 Feb; 37(1):8-12.
69. Valentini V. *Outcomes of clinical T4M0 extra-peritoneal rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy and surgery: a prospective evaluation of a single institutional experience. Surgery.* 2009 May; 145(5):486-94.
70. Turley RS. *Intraoperative pelvic brachytherapy for treatment of locally advanced or recurrent colorectal cancer. Tech Coloproctol.* 2013 Feb; 17(1):95-100.
71. Solé CV. *Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. J. Radiother Oncol* 2014 Jul; 112 (1):52-8.
72. Kusters M. *Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. Eur J Surg Oncol* 2010. 36:470-6
73. Ahmad NZ. *A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies comparing laparoscopic and open abdominoperineal resection for rectal cancer. 2013 Mar; 15 (3):269-77. 2007.*
74. Civello IM. *Laparoscopic resection with intraoperative radiotherapy: a new step in the multimodal treatment of advanced colorectal cancer. 2007 Nov; 21(2):330-2.*
75. Brisinda G. *Open versus laparoscopic colorectal surgery in the era of multimodality treatment of cancer. 2013 Sep-Oct; 84(5):563-70.*
76. Skrovina M. *Laparoscopic abdominoperineal resection with intraoperative radiotherapy for locally advanced low rectal cancer. 2014 Sep; 158(3):447-50.*
77. Pascau J. *An innovative tool for electron beam radiotherapy intraoperative simulation and planning: description and initial evaluation by radiation oncologists. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):e287–95
78. Calvo FA. *Intraoperative radiotherapy with electrons: fundamentals, results, and innovation. Ecancermedicalsecience.* 2013; 7: 339.
79. Calvo FA. *Intraoperative irradiation. In: Brady LW, Yaeger TE, editors. Encyclopedia of Radiation Oncology. Heidelberg: Springer; 2013. pp. 388–99.*
80. Calvo FA. *Intraoperative Radiation Therapy opportunities for clinical practice normalization: MEDTING, a scientific platform 2013 Sep 28; 19(4):253-8.*

81. Calvo FA. *Intraoperative radiation therapy opportunities for clinical practice normalization: Data recording and innovative development. Rep Pract Oncol Radiother.* 2013 Aug 13; 19(4):246-52.
82. Calvo FA. *Research opportunities in intraoperative radiation therapy: the next decade 2013-2023. Clin Transl Oncol.* 2013 Sep; 15(9):683-90.
83. Atallah S. *Transanal minimally invasive surgery for total mesorectal excision. Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2014 Jan; 23(1):10-6.
84. Wexner SD. *Transanal TAMIS total mesorectal excision (TME)--a work in progress. Tech Coloproctol.* 2014 May; 18(5):423-5.
85. Martin-Perez B. *A systematic review of transanal minimally invasive surgery (TAMIS) from 2010 to 2013 Tech Coloproctol.* 2014 Sep; 18(9):775-88.
86. Du HX. *Robotic anterior resection of rectal cancer: technique and early outcome. Chin Med J (Engl).* 2013 Jan; 126(1):51-4.
87. Feng Q. *Robotic surgery in colorectal cancer: present and future Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2015 Jun 25; 18(6):544-6.
88. Xu JM. *Robot-assisted one-stage resection of rectal cancer with liver and lung metastases. World J Gastroenterol.* 2015 Mar 7; 21(9):2848-53.
89. Mak TW. *Robotic surgery for rectal cancer: A systematic review of current practice. World J Gastrointest Oncol.* 2014 Jun 15; 6(6): 184–193.

8. ANEXOS

8.1.1 TABLA DESCRIPTIVA DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO
1. NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA	NOMINAL
2. SEXO	NOMINAL
3. FECHA DE NACIMIENTO	TEMPORAL
4. EDAD AL DIAGNÓSTICO	CUANTITATIVA DISCRETA (años)
5. FECHA DE DIAGNÓSTICO (BIOPSIA-ENDOSCOPIA)	TEMPORAL
6. ASA QUIRÚRGICO	ORDINAL
7. CIRUGÍA PREVIA	NOMINAL
8. DISTANCIA AL MARGEN ANAL	CUANTITATIVA DISCRETA (cm)
9. SEGMENTO AFECTO	ORDINAL
10. ESTADIO T PREOPERATORIO	ORDINAL
11. ESTADIO N PREOPERATORIO	ORDINAL
12. ECOGRAFÍA ENDORRECTAL SÍ/NO	NOMINAL
13. RMN PÉLVICA SÍ/NO	NOMINAL
14. PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA ESTADIO N	NOMINAL
15. QMT PREOPERATORIA SÍ/NO	NOMINAL
16. TIPO DE QUIMIOTERAPIA	NOMINAL
17. TEGAFUR ORAL COMPLETO	NOMINAL
18. RADIOTERAPIA EXTERNA SÍ/NO	NOMINAL
19. RECTITIS	ORDINAL
20. DERMITIS	ORDINAL
21. CISTITIS	ORDINAL
22. ENTERITIS	ORDINAL
23. DOSIS DE RADIOTERAPIA	CUANTITATIVA CONTÍNUA (cGy)
24. DOSIS DE RADIOTERAPIA >45 Gy SÍ/NO	NOMINAL
25. LAPAROSCOPIA SÍ/NO	NOMINAL
26. FECHA DE LA CIRUGÍA	TEMPORAL
27. TÉCNICA QUIRÚRGICA	NOMINAL
28. PRESERVACIÓN DE ESFÍTER SÍ/NO	NOMINAL
29. COLOCACIÓN DE ESTOMA	NOMINAL
30. COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA SÍ/NO	NOMINAL
31. TIPO DE COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA	NOMINAL
32. INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA	NOMINAL
33. TRATAMIENTO DE COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA	NOMINAL
34. COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA QUE REQUIERE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	NOMINAL
35. MUERTE POR COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA SI/NO	NOMINAL
36. TIEMPO DE QUIRÓFANO	CUANTITATIVA CONTÍNUA (min)
37. DURACIÓN DEL ACTO QUIRÚRGICO (MINUTOS)	CUANTITATIVA CONTÍNUA (min)
38. TRANSFUSIÓN HEMATÍES DURANTE LA CIRUGÍA	NOMINAL
39. NÚMERO DE CONCENTRADOS	CUANTITATIVA DISCRETA
40. NECESIDAD DE DOS O MÁS CONCENTRADOS	NOMINAL

41. ESTANCIA HOSPITALARIA EN DÍAS	CUANTITATIVA DISCRETA (días)
42. CONO RIO	CUANTITATIVA DISCRETA (cm)
43. BISEL RIO	CUANTITATIVA DISCRETA (grados)
44. ENERGÍA DE LOS ELECTRONES RIO	CUANTITATIVA DISCRETA (MeV)
45. DOSIS RIO	CUANTITATIVA CONTÍNUA (cGy)
46. QMT ADYUVANTE SI/NO	NOMINAL
47. TIPO DE QMT ADYUVANTE	NOMINAL
48. NÚMERO DE CICLOS QMT ADYUVANTE	CUANTITATIVA DISCRETA
49. HISTOLOGÍA	NOMINAL
50. GRADO HISTOLÓGICO	ORDINAL
51. RESECCIÓN DEL MESORRECTO	NOMINAL
52. MARGEN DISTAL LIBRE SI/NO	NOMINAL
53. MARGEN RADIAL LIBRE SI/NO	NOMINAL
54. BORDES LIBRES SÍ/NO	NOMINAL
55. R0/R1	NOMINAL
56. INVASIÓN PERINEURAL SI/NO	NOMINAL
57. INVASIÓN PERIVASCULAR SI/NO	NOMINAL
58. ESTADIO T POSTOPERATORIO	ORDINAL
59. ESTADIO N POSTOPERATORIO	ORDINAL
60. NÚMERO DE GANGLIOS EXTIRPADOS	CUANTITATIVA DISCRETA
61. NÚMERO DE GANGLIOS POSITIVOS	CUANTITATIVA DISCRETA
62. GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL (TRG)	ORDINAL
63. RESIDUO TUMORAL	NOMINAL
64. RESPUESTA A TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	NOMINAL
65. RECIDIVA SÍ/NO	NOMINAL
66. RECIDIVA SINCRÓNICO/METACRÓNICA	NOMINAL
67. TIPO DE RECIDIVA	NOMINAL
68. RECIDIVA LOCAL SÍ/NO	NOMINAL
69. FECHA RECIDIVA LOCAL	TEMPORAL
70. LOCALIZACIÓN DE RECIDIVA LOCAL	NOMINAL
71. TRATAMIENTO DE RECIDIVA LOCAL SÍ/NO	NOMINAL
72. TIPO TRATAMIENTO DE RECIDIVA LOCAL	NOMINAL
73. INTENCIÓN TRATAMIENTO DE RECIDIVA LOCAL	NOMINAL
74. RECIDIVA SISTÉMICA SÍ/NO	NOMINAL
75. FECHA RECIDIVA SISTÉMICA	TEMPORAL
76. LOCALIZACIÓN PRIMERA METÁSTASIS	NOMINAL
77. EXITUS SÍ/NO	NOMINAL
78. FECHA ÉXITUS	TEMPORAL
79. MUERTE ESPECÍFICA POR CÁNCER SI/NO	NOMINAL
80. ESTATUS	NOMINAL
81. FECHA DE ÚLTIMAS NOTICIAS	TEMPORAL
82. SEGUIMIENTO	CUANTITATIVA CONTINUA (meses)
83. SUPERVIVENCIA GLOBAL	CUANTITATIVA CONTÍNUA (meses)
84. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	CUANTITATIVA CONTÍNUA (meses)
85. SUPERVIVENCIA LIBRE DE METÁSTASIS	CUANTITATIVA CONTÍNUA (meses)
86. SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA LOCAL	CUANTITATIVA CONTÍNUA (meses)

87. SUPERVIVENCIA GLOBAL ESPECÍFICA	CUANTITATIVA CONTÍNUA (meses)
88. OBSERVACIONES (RECONVERSIONES A CIRUGÍA ABIERTA)	NOMINAL

8.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS (*Cirugía Abierta Vs Laparoscópica*)

Edad	Mediana Rango	64 vs 62 años (31-83)
Género	Varón Mujer	50 (65.8%) vs 24 (41.4%) 26 (34.2%) vs 34 (58.6%) <i>(p=0.004)</i>
ASA	ASA I ASA II ASA III	12 (16.7%) vs 10 (17.9%) 48 (66.7%) vs 36 (64.3%) 10 (13.9%) vs 10 (17.9%)
Cirugía previa	NO SÍ	58 (73.6%) vs 40 (79%) 18 (23.7%) vs 18 (31%)
Estadificación	EER TC RNM	47 (61.8%) vs 35 (61.4%) 40 (52.6%) vs 31 (53.4%) 51 (67.1%) vs 55 (94.8%) <i>(p<0.001)</i>
Estadio T	T2 T3 T4	2 (2.7%) vs 6 (10.3%) 53 (71.3%) vs 36 (62.1%) 19 (25.7%) vs 16 (27.6%)
Estadio N	N0 N+	10 (13.2%) vs 3 (5.2%) 66 (86.8%) vs 55 (94.8%)

Localización rectal	Superior	6 (7.9%) vs 8 (13.8%)
	Medio	46 (60.5%) vs 30 (51.7%)
	Inferior	24 (31.6%) vs 20 (34.5%)

8.1.3 PARÁMETROS R.I.O. (*Cirugía Abierta Vs Laparoscópica*)

Dosis RIO	>1000 cGy	57 (75%) vs 36 (63.2%)
Aplicador	>6 cm	25 (32.8%) vs 5 (8.8%) (<i>p=0.002</i>)
Bisel	45º	74 (98.7%) vs 53 (93%)
Energía	12-15 MeV	55 (73.3%) vs 46 (71.5%)

8.1.4 CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA (*Cirugía Abierta Vs Laparoscópica*)

Preservación Esfínter	51 (67.1%) vs 37 (63.7%)
Técnica quirúrgica	AMPUTACIÓN AP: 16 (21.1%) vs 20 (34.5%) RESECCIÓN ANTERIOR: 5 (6.6%) vs 2 (3.4%) RESECCIÓN ANTERIOR BAJA: 33 (43.4%) vs 27 (46.6%) RESECCIÓN ANTERIOR ULTRA BAJA: 19 (25%) vs 9 (15.5%)

8.1.5 TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA EXTERNA (*Cirugía Abierta Vs Laparoscópica*)

Dosis RTE	>45 Gy 73 (96.1%) vs 53 (91.4%)
Toxicidad grado 3-4	Enteritis: 10 (13.2%) vs 7 (12%) Rectitis: 5 (6.6%) vs 8 (13.8%) Cistitis: 1 (1.3%) vs 1 (1.7%) Dermatitis: 5 (6.6%) vs 5 (8.3%)

8.1.6 RESULTADOS. MORBILIDAD (*Cirugía Abierta Vs Laparoscópica*)

Tiempo de Quirófano	Mediana: 390 vs 368 min IR (220-685 min)
Transfusiones	General: 36 (48%) vs 11 (19%) ($p=0.01$) >2 unid. 8(6.6%) vs 6 (5.1%)
Colostomía Permanente	25 (32.9%) vs 21(36.2%)
Complicaciones Postoperatorias	Presentes 47 (61.8%) vs 24 (41.4%) ($p=0.019$) Infección 27 (35%) vs 8 (13.8%) ($p=0.055$) Dehiscencia 8 (10.5%) vs 4 (6.9%) Fístula 0 (0%) vs 3 (5.2%) Íleo 6 (7.9%) vs 1 (1.7%)
Manejo de las Complicaciones	Conservador 30 (39.5%) vs 18 (31%) Quirúrgico 17 (22.4%) vs 6 (10.6%)
Estancia Hospitalaria	Mediana: 18 vs 11días IR (3-127 días) ($p=0.007$)

8.1.7 RESULTADOS. RADICALIDAD (*Cirugía Abierta Vs Laparoscópica*)

Ganglios resecados	Mediana IR	8 vs 10 ganglios (0-20 ganglios)
Margen Distal	Libre <20 mm	75(98.7%) vs 58 (100%) 21(28.8%) vs 17 (29.3%)
Margen Radial	Libre	72 (94.7%) vs 57 (98.3%)
Resección R0	R0 R1	71 (93.4) vs 57 (98.3%) 5 (6.6%) vs 1 (1.7%)
Excisión Mesorrectal	Completa: Casi-completa: Incompleto:	34 (68%) vs 24 (55.8%) 13 (26%) vs 16 (37.2%) 3(6%) vs 3 (7%)
Invasión Perivascular	<i>(p=0.027)</i>	14 (21.9%) vs 4 (7.3%)
Invasión Perineural		12 (18.5%) vs 6 (10.9%)

8.1.8. RESULTADOS. PRONÓSTICO (*Cirugía Abierta Vs Laparoscópica*)

Mediana de Seguimiento	50 vs 43 meses
Recidivas	27 (35.5%) vs 9 (15.5%) (<i>p=0.01</i>)
Reurrencias Locales	9 (11.8%) vs 3 (5.5%) (<i>p=0.231</i>)
Presacra Anastomosis Vaginal Ganglionar	5 (6.6%) vs 2 (3.4%) 1 (1.3%) vs 0 (0%) 0 (0%) vs 1 (1.7%) 3 (3.9%) vs 0 (0%)
Rescate Quirúrgico	2 / 9 vs 2 / 3
Metástasis a Distancia	23 (30.3%) vs 6 (10.3%) (<i>p=0.006</i>)
SG actuarial	76.3% vs 94.8% (<i>p=0.01</i>)
SLE actuarial	64.8% vs 84.5% (<i>p=0.023</i>)
SLRL actuarial	88.2% vs 94.8% (<i>p=0.188</i>)

8.2 PUBLICACIONES RELACIONADAS

J Cancer Res Clin Oncol
DOI 10.1007/s00432-013-1506-1

ORIGINAL PAPER

Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes

Felipe A. Calvo · Claudio V. Sole · Javier Serrano · Marcos Rodriguez · Francisco Marcos · Alberto Muñoz-Calero · Jaime Zorrilla · Jose A. Lopez-Baena · Benjamin Diaz-Zorita · Jose Luis García-Sabrido · Emilio del Valle

Received: 7 July 2013 / Accepted: 27 August 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Background In selected patients with rectal cancer, laparoscopic surgery is as safe as open surgery, with similar resection margins and completeness of resection. In addition, recovery is faster after laparoscopic surgery. We analyzed long-term outcomes in a group of patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative therapy followed by laparoscopic surgery and intraoperative electron-beam radiotherapy (IOERT).

Methods and materials From June 2005 to December 2010, 125 LARC patients were treated with 2 induction courses of FOLFOX-4 (oxaliplatin 85 mg/m²/d1, intravenous leucovorin at 200 mg/m²/d1–2, and an intravenous bolus of 5-fluorouracil 400 mg/m²/d1–2) and preoperative chemoradiation (4,500–5,040 cGy) followed by total mesorectal excision (laparoscopic, 35 %; open surgery, 65 %) and a presacral boost with IOERT.

Results Patients in the laparoscopic surgery group lost less blood (median 200 vs 350 mL, $p < 0.01$) and had a shorter hospital stay (7 vs 11 days; $p = 0.02$) than those in the open surgery group. Laparoscopic procedures were shorter than open surgery procedures (270 vs 302 min; $p = 0.67$). Postoperative morbidity (32 vs 44 %; $p = 0.65$), RTOG grade ≥ 3 acute toxicity (25 vs 25 %; $p = 0.97$), and RTOG grade ≥ 3 chronic toxicity (7 vs 9 %; $p = 0.48$) were similar in the laparoscopy and open surgery groups. The median follow-up time for the entire cohort of patients was 59.5 months (range 7.8–90); no significant differences were observed between the groups in locoregional control (HR 0.91, $p = 0.89$), disease-free survival (HR 0.80, $p = 0.65$), and overall survival (HR 0.67, $p = 0.52$).

Conclusions Postchemoradiation laparoscopically assisted IOERT is feasible, with an acceptable risk of postoperative complications, shorter hospital stay, and similar long-term outcomes when compared to the open surgery approach.

Felipe A. Calvo and Claudio V. Sole have contributed equally to the manuscript.

F. A. Calvo · C. V. Sole (✉)
Department of Oncology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Ave. Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain
e-mail: cvsole@uc.cl

F. A. Calvo · C. V. Sole · J. Serrano · A. Muñoz-Calero · J. L. García-Sabrido
School of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

F. A. Calvo · C. V. Sole · J. Serrano · M. Rodríguez · A. Muñoz-Calero · J. L. García-Sabrido · E. del Valle
Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain


C. V. Sole
Service of Radiation Oncology, Instituto de Radiomedicina, Santiago, Chile

J. Serrano · F. Marcos
Service of Radiation Oncology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

M. Rodríguez · A. Muñoz-Calero · J. Zorrilla · E. del Valle
Service of General Surgery I, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

J. A. Lopez-Baena · B. Diaz-Zorita · J. L. García-Sabrido
Service of General Surgery III, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Published online: 05 September 2013

 Springer

